

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml съдържа 10 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон съдържа 100 mg ритуксимаб (rituximab).

Ритуксимаб е продукт на генното инженерство, химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Антитялото се получава от клетъчна суспензионна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер) и е пречистено с афинитетна и йонообменна хроматография, включително процедури за специфично вирусно инактивиране и отстраняване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра, безцветна течност

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

MabThera е показан при възрастни за следните показания:

#### Неходжкинов лимфом (НХЛ)

MabThera е показан за лечение на нелекувани преди това пациенти с фоликуларен лимфом в III-IV стадий в комбинация с химиотерапия.

Поддържащата терапия с MabThera е показана за лечение на фоликуларен лимфом при пациенти, повлияващи се от индукционна терапия.

MabThera като монотерапия е показан за лечение на пациенти с фоликуларен лимфом в III-IV стадий, които са резистентни на химиотерапия или са с втори или следващ рецидив след химиотерапия.

MabThera е показан за лечение на пациенти с CD20 позитивен дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом в комбинация с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) химиотерапия.

#### Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

MabThera в комбинация с химиотерапия е показан за лечение на пациенти с нелекувана преди това и рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ. Има само ограничени данни за ефикасността и безопасността при пациенти, лекувани преди това с моноклонални антитела, включително

MabThera, или пациенти, рефрактерни на предшестващо лечение с MabThera плюс химиотерапия.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

### Ревматоиден артрит

MabThera в комбинация с метотрексат е показан за лечение на възрастни пациенти с тежък активен ревматоиден артрит, които не се повлияват достатъчно или имат непоносимост към други болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ), включително един или повече видове терапия с инхибитор на тумор-некротизиращия фактор (TNF).

Доказано е, че MabThera намалява честотата на прогресия на ставното увреждане, измерено чрез рентгенография, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

### Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

MabThera, в комбинация с глюкокортикоиди, е показан за въвеждане в ремисия на възрастни пациенти с тежка активна грануломатоза с полиангиит (грануломатоза на Wegener) (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА).

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

MabThera трябва да се прилага под внимателното наблюдение на опитен медицински специалист и при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация (вж. точка 4.4).

Преди всяко приложение на MabThera трябва винаги да се прилага премедикация, състояща се от антипиретик и антихистамин, напр. парацетамол и дифенхидрамин.

При пациенти с неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия трябва да се обмисли премедикация с глюкокортикоиди, ако MabThera не се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща глюкокортикоиди.

При пациенти с ревматоиден артрит, премедикацията с 100 mg метилпреднизолон интравенозно трябва да приключи 30 минути преди инфузиите с MabThera, за да се намали честотата и тежестта на реакциите, свързани с инфузията (IRRs).

При пациенти с грануломатоза с полиангиит (на Wegener) или микроскопски полиангиит се препоръчва приложение на метилпреднизолон интравенозно в продължение на 1 до 3 дни в доза 1000 mg дневно преди първата инфузия на MabThera (последната доза на метилпреднизолон може да се приложи в деня на първата инфузия на MabThera). Това трябва да се последва от перорално приложение на преднизон 1 mg/kg/дневно (не повече от 80 mg/дневно, като се намали възможно най-бързо въз основа на клиничните нужди) по време на и след лечението с MabThera.

### Дозировка

Важно е да се проверят етикетите на лекарствения продукт, за да е сигурно, че на пациента се прилага съответната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение), която е предписана.

## Неходжкинов лимфом

### *Фоликуларен неходжкинов лимфом*

#### Комбинирана терапия

Препоръчителната доза на MabThera в комбинация с химиотерапия за индукционно лечение на нелекувани преди това пациенти или пациенти с рецидив/рефрактерни пациенти с фоликуларен лимфом е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност за цикъл, до 8 цикъла.

MabThera трябва да се приложи на ден 1 от всеки цикъл на химиотерапия след интравенозно приложение на глюкокортикоидния компонент на химиотерапията, ако е приложимо.

#### Поддържаща терапия

- Нелекуван фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза на MabThera като поддържащо лечение при пациенти с нелекуван дотогава фоликуларен лимфом, които се повлияват от индукционно лечение, е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност веднъж през 2 месеца (като се започне 2 месеца след последната доза на индукционната терапия) до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

- Рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза на MabThera, използван за поддържащо лечение при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, които са се повлияли от индукционно лечение, е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност веднъж през 3 месеца (като се започне 3 месеца след последната доза на индукционната терапия) до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

#### Монотерапия

- Рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза на MabThera монотерапия, използван като индукционно лечение при възрастни пациенти с фоликуларен лимфом стадий III-IV, които са резистентни на химиотерапия или са получили втори или последващ рецидив след химиотерапия, е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложен като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на четири седмици.

При повторно лечение с MabThera монотерапия на пациенти, които са се повлияли от предшестващото лечение с MabThera монотерапия за рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, препоръчителната доза е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложен като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на четири седмици (вж. точка 5.1).

### *Дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом*

MabThera трябва да се прилага в комбинация с СНОР химиотерапия. Препоръчителната доза е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, прилагана на ден 1-ви от всеки химиотерапевтичен цикъл в продължение на 8 цикъла след интравенозна инфузия на глюкокортикоидната съставка на СНОР. Безопасността и ефикасността на MabThera при комбинирано приложение с други химиотерапевтични схеми при дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом не е установена.

## Коригиране на дозата по време на лечението

Не се препоръчва намаляване на дозата на MabThera. Когато MabThera се прилага в комбинация с химиотерапия, трябва да се прилагат стандартните намаления на дозата за химиотерапевтичните лекарствени продукти.

### Хронична лимфоцитна левкемия

При пациенти с ХЛЛ се препоръчва профилактика с адекватна хидратация и приложение на урикостатици, започваща 48 часа преди началото на терапията, за да се намали рискът от синдром на туморен лизис. При пациенти с ХЛЛ, при които броят на лимфоцитите е  $> 25 \times 10^9/l$ , се препоръчва приложение на преднизон/преднизолон 100 mg интравенозно малко преди инфузията с MabThera, за да се намали степента и тежестта на острите реакции към инфузията и/или синдрома на освобождаване на цитокини.

Препоръчителната доза MabThera в комбинация с химиотерапия при нелекувани преди това пациенти и при пациенти с рецидивиращо/рефрактерно заболяване е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложена на ден 0 от първия цикъл на лечение, последвани от  $500 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложени на ден 1-ви от всеки следващ цикъл в продължение на общо 6 цикъла. Химиотерапията трябва да се приложи след инфузията на MabThera.

### Ревматоиден артрит

На пациентите, лекувани с MabThera, трябва да се даде сигнална карта за пациента при всяка инфузия.

Един курс с MabThera се състои от две интравенозни инфузии по 1000 mg. Препоръчителната доза на MabThera е 1000 mg за интравенозна инфузия, последвана от втора интравенозна инфузия с 1000 mg след две седмици.

Необходимостта от допълнителни курсове трябва да се оценява 24 седмици след предшестващия курс. Повторното лечение трябва да се приложи, ако има остатъчна активност на болестта. В противен случай повторното лечение трябва да се забави до възвръщане на активността на заболяването.

Наличните данни показват, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 16–24 седмици от първоначалния курс на лечение. Продължаването на терапията трябва внимателно да се обмисли отново при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза през този период от време.

### Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

На пациентите, лекувани с MabThera, трябва да се дава сигнална карта на пациента при всяка инфузия.

Препоръчителната доза на MabThera при терапия за въвеждане в ремисия на грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици (общо четири инфузии).

Препоръчва се профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci* pneumonia - PCP) при пациенти с грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит по време на и след лечение с MabThera, както е подходящо.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на MabThera при деца на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

#### *Старческа възраст*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (възраст  $>65$  години).

## Начин на приложение

Пригответият разтвор на MabThera трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия през отделна система за интравенозно вливане. Той не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за поява на синдром на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.4). При пациенти, при които се появят данни за тежки реакции, особено тежка диспнея, бронхоспазъм или хипоксия, инфузията трябва незабавно да се преустанови. След това пациентите с неходжкинов лимфом трябва да се изследват за данни за синдром на туморен лизис, включително със съответни лабораторни изследвания, както и за белодробен инфилтрат, с рентгенография на гръдния кош. При всички пациенти, инфузията не трябва да се възобновява до пълното отзвучаване на всички симптоми и нормализиране на лабораторните резултати и рентгенографската находка в белите дробове. Едва тогава инфузията може да бъде подновена, първоначално със скорост не по-висока от половината на предхождащата. Ако същите тежки нежелани реакции се появят за втори път, трябва внимателно да се помисли за прекратяване на лечението при всеки случай поотделно.

Леките или умерено изразени реакции, свързани с инфузията (IRR) (точка 4.8), обикновено се преодоляват при намаляване скоростта на инфузията. Скоростта на инфузията може да се увеличи при подобрене на симптомите.

## Първа инфузия

Препоръчителната начална скорост на инфузия е 50 mg на час; след първите 30 минути тя може да бъде повишавана с по 50 mg на час на всеки 30 минути, максимално до 400 mg на час.

## Следващи инфузии

### *Всички показания*

Следващите дози на MabThera могат да бъдат вливани с начална скорост 100 mg на час и увеличавани с по 100 mg на час през интервали от 30 минути, максимално до 400 mg на час.

### *Само ревматоиден артрит*

Алтернативна, последваща, по-бърза схема на инфузия

Ако пациентите не получат сериозна реакция, свързана с инфузията при първата или следващите инфузии на доза MabThera 1000 mg, приложени по стандартната схема на инфузия, за втората и следващите инфузии, може да се приложи по-бърза инфузия, като се използва същата концентрация, както при другите инфузии (4 mg/ml в 250 ml обем). Започва се със скорост 250 mg на час за първите 30 мин и след това 600 mg на час за следващите 90 мин. Ако по-бързата инфузия се понася добре, тази схема на инфузия може да се използва при прилагането на следващите инфузии.

При пациенти, които имат клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, включително аритмии, или сериозни реакции, свързани с инфузията към предишна биологична терапия или към ритуксимаб, не трябва да се прилага по-бързата, инфузия.

## **4.3 Противопоказания**

### Противопоказания за употреба при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

Свръхчувствителност към активното вещество или към миши протеини, или към някое от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние.

Противопоказания за употреба при ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

Свръхчувствителност към активното вещество или към миши протеини, или към някои от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние.

Тежка сърдечна недостатъчност (Нюйоркска асоциация за сърдечни заболявания (New York Heart Association)), клас IV) или тежко неконтролирано сърдечно заболяване (вж. точка 4.4 относно други сърдечно-съдови заболявания).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да се отбележат ясно (или да се обявят) в картоната на пациента.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

На всички пациенти, лекувани с MabThera за ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит трябва да се дава сигнална карта за пациента при всяка инфузия. Сигналната карта за пациента съдържа важна информация за пациентите относно евентуално увеличаване на риска от инфекции, включително прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Има съобщения за много редки случаи на ПМЛ с фатален изход след употреба на MabThera. Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, указващи наличие на ПМЛ. Ако съществува подозрение за ПМЛ, по-нататъшното приложение трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ. Специалистът трябва да направи оценка на състоянието на пациента, за да прецени, дали симптомите показват нарушена неврологична функция, а при такава – дали тези симптоми указват вероятна проява на ПМЛ. Трябва да се обмисли консултация с невролог според клиничните показания.

Ако съществува подозрение, трябва да се обмисли допълнително изследване, включително ядрено-магнитен резонанс, за предпочитане с контраст, изследване на гръбначно-мозъчната течност за JC вирусна ДНК и многократни неврологични прегледи.

Лекарят трябва да бъде изключително внимателен за симптоми, предполагащи ПМЛ, които пациентът може и да не забележи (напр. когнитивни, неврологични или психични симптоми). Пациентите трябва също да бъдат посъветвани да уведомят партньора си или лицето, което се грижи за тях, за лечението им, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът не е забелязал.

Ако пациентът развие ПМЛ, приложението на MabThera трябва окончателно да се преустанови.

Наблюдавани са последващо възстановяване на имунната система при имунокомпрометирани пациенти с ПМЛ, стабилизиране или подобряване на резултатите. Все още не е известно дали ранното откриване на ПМЛ и прекратяване на лечението с MabThera може да доведе до подобно стабилизиране или подобряване на резултатите.

## Неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

### *Реакции, свързани с инфузията*

Лечението с MabThera се свързва с реакции, свързани с инфузията, които може да са свързани с освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Синдромът на освобождаване на цитокини може да е клинично неразличим от острите реакции на свръхчувствителност.

Тази съвкупност от реакции, която включва синдром на освобождаване на цитокини, синдром на туморен лизис и анафилактични и реакции на свръхчувствителност, е описана по-долу. Те не са конкретно свързани с начина на приложение на MabThera и може да се наблюдават и при двете лекарствени форми.

Има съобщения за тежки реакции, свързани с инфузията, с фатален изход по време на постмаркетинговата употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение. с начало, вариращо от 30 минути до 2 часа след започване на първата интравенозна инфузия на MabThera. Те се характеризират с белодробни събития и в някои случаи включват бърз туморен лизис и признаци на синдром на туморен лизис в допълнение към фебрилитет, втрисане, тръпки, хипотония, уртикария, ангиоедем и други симптоми (вж. точка 4.8).

Тежкия синдром на освобождаване на цитокини се характеризира с тежка диспнея, често съпроводена с бронхоспазъм и хипоксия, в допълнение към фебрилитет, студени тръпки, ригор, уртикария и ангиоедем. Този синдром може да има връзка с някои от признаците на синдрома на туморен лизис като хиперурикемия, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперфосфатемия, остра бъбречна недостатъчност, повишаване на лактат дехидрогеназа (ЛДХ) и може да бъде асоцииран с остра дихателна недостатъчност и летален изход. Острата дихателна недостатъчност може да бъде съпроводена от събития като белодробен интерстициален инфилтрат или оток, визуализирани се при рентгенографско изследване на гръдния кош. Синдромът често се проявява до един или два часа от началото на първата инфузия. Пациентите с анамнеза за белодробна недостатъчност или тези с белодробен туморен инфилтрат може да са изложени на по-висок риск по отношение на неблагоприятна прогноза и трябва да бъдат лекувани особено внимателно. При пациентите, които развият тежък синдром на освобождаване на цитокини, инфузията трябва незабавно да се преустанови (вж. точка 4.2) и трябва да им се приложи агресивно симптоматично лечение. Тъй като първоначалното подобрене в клиничната симптоматика може да бъде последвано от влошаване, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани докато синдромът на туморен лизис и белодробен инфилтрат отзвучат или се изключат диагностично подобни състояния. По-нататъшното лечение на пациенти, при които има пълно отзвучаване на признаци и симптоми, рядко води до повторно развитие на тежък синдром на освобождаване на цитокини.

Пациенти с висока степен на туморен товар или с висок брой ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) циркулиращи злокачествени клетки, като пациентите с ХЛЛ, при които може да има по-висок риск от особено тежко протичащ синдром на освобождаване на цитокини, трябва да се лекуват изключително внимателно. Тези пациенти трябва да бъдат много внимателно проследявани при първата инфузия. Трябва да се прецени доколко при тези пациенти е подходящо да се намали скоростта на вливане при първата инфузия или да се раздели дозата в два дни през първия цикъл и при следващите цикли, ако броят на лимфоцитите е все още  $>25 \times 10^9/l$ .

Свързаните с инфузията различни видове нежелани реакции, се наблюдават при 77% от пациентите, лекувани с MabThera (включително синдром на освобождаване на цитокини съпроводен с хипотония и бронхоспазъм при 10% от пациентите), вижте точка 4.8. Тези симптоми обикновено са обратими при прекъсване на инфузията с MabThera и прилагане на антипиретични и антихистаминови лекарства, понякога кислород, интравенозно физиологичен разтвор или бронходилататори, а при нужда - глюкокортикоиди. За тежките реакции, моля, направете справка по-горе относно синдром на освобождаване на цитокини.

Има съобщения за анафилактични и други реакции на свръхчувствителност след интравенозно приложение на протеини при пациентите. За разлика от синдрома на освобождаване на



цитокини, истинските реакции на свръхчувствителност обикновено се развиват минути след започване на инфузията. При приложение на MabThera трябва да има на разположение лекарствени продукти за лечение на реакции на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция, напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюкокортикоиди. Клиничните прояви на анафилаксията може да наподобяват клиничните прояви на синдрома на освобождаване на цитокини (описан по-горе). Реакциите, свързани със свръхчувствителност, се съобщават по-рядко от тези, свързани с освобождаване на цитокини.

Други реакции, съобщени в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно трептене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения.

Тъй като при приложение на MabThera може да се развие хипотония, трябва да се има предвид 12 часа преди инфузията на MabThera да се спре прилагането на антихипертензивни лекарства.

#### *Сърдечни нарушения*

При пациенти, лекувани с MabThera, се наблюдават ангина пекторис, сърдечни аритмии като предсърдно мъждене и трептене, сърдечна недостатъчност и/или инфаркт на миокарда. Поради това, пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване и/или кардиотоксична химиотерапия трябва внимателно да се проследяват.

#### *Хематологична токсичност*

Независимо че MabThera при монотерапия няма миелосупресивен ефект, е необходимо повишено внимание, когато се обмисля лечение при пациенти с брой на неутрофилните гранулоцити  $< 1,5 \times 10^9/L$  и/или брой на тромбоцитите  $< 75 \times 10^9/L$ , тъй като клиничният опит при тази популация е ограничен. MabThera е прилаган при 21 пациенти, на които е направена автоложна костно-мозъчна трансплантация, и при други рискови групи с вероятност от потисната костно-мозъчна функция, без да индуцира миелотоксичност.

По време на лечението с MabThera е необходимо редовно да се изследва пълна кръвна картина, включително брой на неутрофили и тромбоцити.

#### *Инфекции*

По време на лечението с MabThera може да възникнат сериозни инфекции, включително с фатален изход (вж. точка 4.8). MabThera не трябва да се прилага при пациенти с активна, тежка инфекция (напр. туберкулоза, сепсис и опортюнистични инфекции, вж. точка 4.3).

Лекарите трябва да бъдат предпазливи, когато обмислят употребата на MabThera при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или съпътстващи състояния, които може допълнително да предразположат пациентите към сериозни инфекции (вж. точка 4.8).

Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В при лица, получаващи MabThera, включително на фулминантен хепатит с фатален изход. Повечето от тези индивиди са били подложени също и на цитотоксична химиотерапия. Ограничената информация от едно проучване при пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ показва, че лечението с MabThera може да влоши също изхода от първични инфекции с хепатит В. При всички пациенти трябва да се извършва скрининг за вируса на хепатит В (HBV) преди започване на лечение с MabThera. Като минимум това трябва да включва HBsAg-статус и HBcAb-статус. Те могат да се допълнят с други подходящи маркери според местните указания. Пациентите с активен хепатит В не трябва да бъдат лекувани с MabThera. Пациентите с положителни серологични изследвания за хепатит В (или HBsAg, или HBcAb) трябва да се консултират със специалисти по чернодробни заболявания преди започване на лечението и трябва да се проследяват и лекуват, като се спазват местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатит В.

По време на постмаркетинговата употреба на MabThera при НХЛ и ХЛЛ има съобщения за много редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.8). Повечето от пациентите са получавали MabThera в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хематопоеични стволови клетки.

### *Имунизации*

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след лечение с MabThera не е изследвана при пациенти с НХЛ и ХЛЛ и ваксинирането с живи вирусни ваксини не се препоръчва. Пациентите, лекувани с MabThera, може да получават убити ваксини. Степента на повлияване към убитите ваксини, обаче, може да бъде намалена. В едно нерандомизирано проучване пациентите с рецидивирал нискостепенен НХЛ, получавали монотерапия с MabThera, са имали по-ниска степен на повлияване към ваксинация с тетанус антиген в сравнение със здрави нелекувани контроли (16% спрямо 81%) и Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) неоантиген (4% спрямо 76%, когато са оценявани за > двукратно увеличение на титъра на антителата). Като се има предвид подобие на двете заболявания, може да се приеме, че при пациенти с ХЛЛ резултатите ще бъдат подобни, но това не е изследвано в клинични изпитвания.

Средните титри на антителата преди лечението срещу набор от антигени (*Streptococcus pneumoniae*, грип А, заушка, рубеола, варицела) са били поддържани поне 6 месеца след лечението с MabThera.

### *Кожни реакции:*

Има съобщения за тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

### Ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

#### *Популации с ревматоиден артрит, които не са лекувани с метотрексат (MTX)*

Употребата на MabThera не се препоръчва при пациенти, които не са лекувани с MTX, тъй като не е установено благоприятно съотношение полза-риск.

### *Реакции, свързани с инфузията*

Приложението на MabThera се асоциира с реакции, свързани с инфузията (IRR), които може да се дължат на освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Преди всяка инфузия на MabThera винаги трябва да се прилага премедикация, включваща аналгетик/антипиретик и антихистамин. При ревматоиден артрит, преди всяка инфузия на MabThera трябва също да бъде приложена премедикация с глюкокортикостероиди, за да се намали честотата и тежестта на IRRs (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

При пациенти с ревматоиден артрит при постмаркетинговото приложение са съобщени тежки IRRs с фатален изход. При ревматоиден артрит, повечето събития, свързани с инфузията, съобщавани по време на клиничните изпитвания, са леки до умерени по тежест. Най-честите симптоми са алергични реакции, напр. главоболие, сърбеж, дразнене на гърлото, зачервяване на кожата, обрив, уртикария, хипертония и пирексия. Обикновено, процентът пациенти, получили реакция към инфузията, е по-висок след първата инфузия отколкото след втората инфузия във всеки курс на лечение. Честотата на IRR намалява при последващите курсове (вж. точка 4.8). Съобщените реакции обикновено са обратими при намаляване на скоростта или при прекъсване на инфузията на MabThera и след прилагане на антипиретици, антихистамини и понякога кислород, разтвор на натриев хлорид интравенозно или бронходилататори и глюкокортикостероиди при необходимост. Пациентите с предшествващи сърдечни състояния и тези, които преди са имали кардио-пулмонални нежелани реакции, трябва да се проследяват внимателно. В зависимост от тежестта на IRR и необходимите интервенции, приложението на MabThera трябва да се преустанови временно или постоянно. В повечето случаи инфузията може да се възобнови при намаление на скоростта с 50% (напр. от 100 mg на час до 50 mg на час), когато симптомите са отзвучали напълно.

По време на приложение на MabThera трябва да се разполага с лекарствени продукти за лечение на реакциите на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюкокортикостероиди.

Няма данни за безопасността на MabThera при пациенти с умерено тежка сърдечна недостатъчност (клас III по NYHA) или тежко, неконтролирано сърдечносъдово заболяване. При пациенти, лекувани с MabThera, е наблюдавана проява на предшествващи исхемични сърдечни състояния, станали симптоматични, като ангина пекторис, както и предсърдно трептене и мъждене. Поради това, при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване и тези, които преди са имали кардио-пулмонални нежелани реакции, преди лечение с MabThera, трябва да се прецени рискът от сърдечносъдови усложнения, дължащи се на реакция към инфузията, като пациентите се проследяват внимателно по време на приложението. Тъй като по време на инфузия с MabThera може да възникне хипотония, трябва да се има предвид спиране на антихипертензивното лечение 12 часа преди инфузията с MabThera.

IRRs при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит са подобни на тези, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8).

#### *Сърдечни нарушения*

При пациенти, лекувани с MabThera, са наблюдавани стенокардия, сърдечни аритмии, напр. предсърдно трептене и мъждене, сърдечна недостатъчност и/или миокарден инфаркт. Поради това, пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се проследяват внимателно (вж. “Реакции, свързани с инфузията” по-горе).

#### *Инфекции*

Въз основа на механизма на действие на MabThera и като се знае, че В-клетките играят важна роля в поддържането на нормален имунен отговор, пациентите може да са изложени на повишен риск от инфекция след лечение с MabThera (вж. точка 5.1). По време на лечение с MabThera може да се появят сериозни инфекции, включително с фатален изход (вж. точка 4.8). MabThera не трябва да се прилага при пациенти с активна, тежка инфекция (напр. туберкулоза, сепсис и опортюнистични инфекции, вж. точка 4.3) или при силно имунокомпрометирани пациенти (напр. когато нивата на CD4 или CD8 са много ниски). Лекарите трябва внимателно да преценяват употребата на MabThera при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи състояния, които може допълнително да предразположат пациентите към сериозна инфекция, напр. хипогамаглобулинемия (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се определят нивата на имуноглобулините преди да се започне лечение с MabThera.

Пациентите, съобщаващи за признаци и симптоми на инфекция след лечение с MabThera, трябва веднага да се прегледат и да се лекуват подходящо. Преди да се приложи последващ курс на лечение с MabThera, пациентите трябва да се оценяват повторно за наличие на потенциален риск от инфекции.

Има съобщения за много редки случаи на фатална прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) след употреба на MabThera за лечение на ревматоиден артрит и автоимунни заболявания, включително системен лупус еритематозус (СЛЕ) и васкулит.

#### *Инфекции с хепатит В*

Има съобщения за случаи на реактивиране на хепатит В, включително такива с фатален изход, при пациенти с ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, получаващи MabThera.

При всички пациенти трябва да се извършва скрининг за вируса на хепатит В (HBV) преди започване на лечение с MabThera. Като минимум това трябва да включва HBsAg – статус и HBcAb – статус. Те могат да се допълнят с други подходящи маркери според местните указания. Пациентите с активен хепатит В не трябва да бъдат лекувани с MabThera. Пациентите

с положителни серологични изследвания за хепатит В (или HBsAg или HBcAb) трябва да се консултират със специалисти по чернодробни заболявания преди започване на лечението и трябва да се проследяват и лекуват, като се спазват местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатит В.

#### *Късна неутропения*

Броят на неутрофилите в кръвта трябва да се измерва преди всеки курс на лечение с MabThera, редовно до 6 месеца след прекъсване на лечението и при поява на признаци или симптоми на инфекция (вж. точка 4.8).

#### *Кожни реакции:*

Има съобщения за тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

#### *Имунизация*

Лекарите трябва да се осведомяват за ваксинационния статус на пациента и да следват съвременните указания за имунизирание преди лечение с MabThera. Ваксинацията трябва да завърши най-малко 4 седмици преди първото приложение на MabThera.

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след лечение с MabThera не е изследвана. Поради това, ваксинирането с живи вирусни ваксини не се препоръчва по време на терапия с MabThera или докато периферните В клетки са намалени.

Пациентите, лекувани с MabThera, може да получават убити ваксини. Степента на повлияване към убитите ваксини, обаче, може да бъде намалена. В едно рандомизирано изпитване пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с MabThera и метотрексат, са имали сравнима степен на повлияване към тетанус антиген (39% спрямо 42%), понижен отговор към пневмококова полизахаридна ваксина (43% спрямо 82% към най-малко 2 серотипа пневмококови антители) и към KLN неоантиген (47% спрямо 93%), когато са прилагани 6 месеца след MabThera в сравнение с пациенти, получаващи само метотрексат. Ако се налага ваксиниране с убита ваксина по време на лечение с MabThera, то трябва да завърши най-малко 4 седмици преди началото на новия курс с MabThera.

Целият опит с многократно лечение с MabThera при ревматоиден артрит в продължение на една година показва, че процентът пациенти с положителни титри на антитела срещу S. pneumoniae, грип, заушка, рубеола, варицела и тетанусов токсикоид обикновено е бил подобен на изходния процент.

#### *Едновременна/последователна употреба на други болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) при ревматоиден артрит*

Едновременната употреба на MabThera и антиревматични лечения, освен предвидените в показанието и дозировката за ревматоиден артрит, не се препоръчва.

Има ограничени данни от клиничните изпитвания за пълна оценка на безопасността от последваща употреба на други БМАРЛ (включително инхибитори на TNF и други биологични средства) след лечение с MabThera (вж. точка 4.5). Наличните данни показват, че честотата на клинично значими инфекции е непроменена, когато се прилагат такива видове лечение при пациенти, лекувани преди това с MabThera, но пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци на инфекция, ако биологични средства и/или БМАРЛ се използват след терапия с MabThera.

#### *Злокачествени заболявания*

Имуномодулиращите лекарства може да увеличат риска от злокачествено заболяване. Въз основа на ограничения опит с MabThera при пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.8),

настоящите данни не изглежда да показват повишен риск от злокачествено заболяване. Засега обаче не може да се изключи възможен риск от развитие на солидни тумори.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Досега има ограничени данни за вероятните лекарствени взаимодействия на MabThera.

При пациенти с ХЛЛ едновременното приложение на MabThera изглежда няма ефект върху фармакокинетиката на флударабин или циклофосфамид. Освен това, няма видим ефект на флударабин и циклофосфамид върху фармакокинетиката на MabThera.

Едновременното приложение с метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на MabThera при пациенти с ревматоиден артрит.

Пациенти с титър на човешки анти-миши антитела или човешки анти-химерни антитела (НАМА/НАСА) може да развият алергични реакции или реакции на свръхчувствителност при прилагане на други моноклонални антитела с диагностична или терапевтична цел.

При пациенти с ревматоиден артрит, 283 пациенти са получили последваща терапия с биологично БМАРЛ след MabThera. При тези пациенти, честотата на клинично значима инфекция по време на лечение с MabThera е била 6,01 на 100 пациентогодини, в сравнение с 4,97 на 100 пациентогодини след лечение с биологично БМАРЛ.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Контрацепция при мъже и жени

Поради продължителното време на задържане на ритуксимаб при пациенти с намален брой В клетки, жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 12 месеца след лечението с MabThera.

##### Бременност

Известно е, че IgG имуноглобулините преминават плацентарната бариера.

Нивата на В-клетките при новородени, след експозиция на MabThera при майката, не са изследвани в клинични изпитвания. Няма достатъчно и добре контролирани данни от проучвания при бременни жени, има съобщения обаче за преходно изчерпване на В-клетките и лимфоцитопения при някои кърмачета, родени от майки с експозиция на MabThera по време на бременността. Подобни ефекти са наблюдавани в проучванията при животни (вж. точка 5.3). Поради тези причини MabThera не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза не надвишава потенциалния риск.

##### Кърмене

Не е известно дали ритуксимаб се екскретира с кърмата при човека. Независимо от това, тъй като майчините IgG се екскретират в кърмата и ритуксимаб се открива в млякото на маймуни с лактация, жените не трябва да кърмят докато се лекуват с MabThera и в продължение на 12 месеца след лечение с MabThera.

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритуксимаб върху репродуктивните органи.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на MabThera върху способността за шофиране и работа с машини, независимо че данните за фармакологичната активност и нежеланите реакции, съобщени до момента предполагат, че MabThera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Опит с неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на MabThera при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия се основава на данни от пациенти от клинични изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение. Тези пациенти са лекувани или с монотерапия с MabThera (като въвеждащо лечение или като поддържащо лечение след въвеждащо лечение) или в комбинация с химиотерапия.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, получаващи MabThera, са IRRs, които възникват при повечето пациенти по време на първата инфузия. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е под 1% след осем дози MabThera.

Инфекциозни събития (предимно бактериални и вирусни) възникват при приблизително 30-55% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с НХЛ и при 30-50% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с ХЛЛ.

Най-често съобщаваните или наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции са:

- IRRs (включително синдром на освобождаване на цитокини, синдром на туморен лизис), вижте точка 4.4.
- Инфекции, вижте точка 4.4.
- Сърдечносъдови събития, вижте точка 4.4.

Другите съобщени сериозни НЛР включват реактивиране на хепатит В и ПМЛ (вж. точка 4.4.)

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на НЛР, съобщени при приложение на MabThera самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежелани реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Според честотата се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

НЛР, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение и за които честотата не може да бъде определена, са изброени като такива „с неизвестна честота”.

**Таблица 1 НЛР, съобщени при клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти със заболяване НХЛ и ХЛЛ, лекувани с монотерапия/поддържаща терапия с MabThera или в комбинация с химиотерапия**

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	Бактериални инфекции, вирусни инфекции, + бронхит	Сепсис, +пневмония, +фебрилна инфекция, +херпес зостер, +инфекция на дихателните пътища, микотични инфекции, инфекции с неизвестна етиология, +остър бронхит, +синусит, хепатит В <sup>1</sup>		Сериозна вирусна инфекция <sup>2</sup> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	ПМЛ	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Неутропения, левкопения, +фебрилна неутропения, +тромбоцитопения	Анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	Нарушения на коагулацията, апластична анемия, хемолитична анемия, лимфаденопатия		Преходно повишение на серумните нива на IgM <sup>3</sup>	Късна неутропения <sup>3</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	Реакции, свързани с инфузията <sup>4</sup> , ангиоедем	Свърхчувствителност		Анафилаксия	Синдром на туморен лизис, синдром на освобождаване на цитокини <sup>4</sup> , серумна болест	Свързана с инфузията, остра обратима тромбоцитопения <sup>4</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Хипергликемия, намаление на телното, периферен оток, оток на лицето, увеличение на LDH, хипокалциемия				
<b>Психични нарушения</b>			Депресия, нервност			
<b>Нарушения на нервната система</b>		Парестезия, хипоестезия, агитация, безсъние, вазодилатация, замайване, тревожност	дизгеузия		Периферна невропатия, парализа на лицеви нерв <sup>5</sup>	Краниална невропатия, загуба на друга сетивност <sup>5</sup>
<b>Нарушения на очите</b>		Нарушения на слъзоотделянето, конюнктивит			Тежко увреждане на зрението <sup>5</sup>	
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>		Шум в ушите, болка в ушите				Загуба на слуха <sup>5</sup>

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения		+Миокарден инфаркт <sup>4 и 6</sup> , аритмия, +предсърдно мъждене, тахикардия, +сърдечно нарушение	+Левокамерна недостатъчност, +надкамерна тахикардия, +камерна тахикардия, +стенокардия, +миокардна исхемия, брадикардия	Тежки сърдечни нарушения <sup>4 и 6</sup>	Сърдечна недостатъчност <sup>4 и 6</sup>	
Съдови нарушения		Хипертония, ортостатична хипотония, хипотония			Васкулит (предимно кожен), левкоцитокластичен васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм <sup>4</sup> , респираторно заболяване, болка в гърдите, диспнея, засилена кашлица, ринит	Астма, облитериращ бронхолит, белодробно нарушение, хипоксия	Интерстициална белодробна болест <sup>7</sup>	Дихателна недостатъчност <sup>4</sup>	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане, диария, коремна болка, дисфагия, стоматит, запек, диспепсия, анорексия, дразнене в гърлото	Раздуване на корема		Перфорация на стомашно-чревния тракт <sup>7</sup>	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, +алопеция	Уртикария, изпотяване, нощно изпотяване, +нарушение на кожата			Тежки булозни кожни реакции, синдром на Stevens-Johnson токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) <sup>7</sup>	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения		Хипертонус, миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в шията, болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Бъбречна недостатъчност <sup>4</sup>	



Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет, студени тръпки, астения, главоболие	Туморна болка, зачервяване на кожата, неразположение, простуден синдром, <sup>+</sup> умора, <sup>+</sup> треперене, <sup>+</sup> мултиорганна недостатъчност <sup>4</sup>	Болка на мястото на инфузия			
Изследвания	Понижени нива на IgG					
<p>За всеки термин, честотата се основава на реакции от всички степени (от леки до тежки), с изключение на термините, отбелязани с "+", при които честотата се основава само на тежките реакции (<math>\geq</math> от степен 3 по критериите за обща токсичност на NCI). Съобщава се само най-високата честота, наблюдавана в изпитванията.</p> <p><sup>1</sup> включва реактивиране и първични инфекции; честотата се основава на схема на лечение R-FC при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.</p> <p><sup>2</sup> вижте и раздел „Инфекции” по-долу.</p> <p><sup>3</sup> вижте и раздел „Хематологични нежелани реакции” по-долу.</p> <p><sup>4</sup> вижте и раздел „Реакции, свързани с инфузията” по-долу. Рядко се съобщават случаи с фатален изход.</p> <p><sup>5</sup> признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след приключване на терапията с MabThera.</p> <p><sup>6</sup> наблюдавани главно при пациенти с предшествващи сърдечни състояния и/или кардиотоксична химиотерапия и са свързани предимно с IRRs.</p> <p><sup>7</sup> включва случаи с фатален изход.</p>						

Следните термини се съобщават като нежелани събития по време на клиничните изпитвания, но са съобщавани с подобна или по-ниска честота в рамената с MabThera в сравнение с контролните рамена: хематотоксичност, неутропенична инфекция, инфекция на пикочните пътища, сензорно нарушение, пирексия.

Признаци и симптоми, предполагащи реакция, свързана с инфузията, се съобщават при над 50% от пациентите при клиничните изпитвания, като се наблюдават предимно по време на първата инфузия, обикновено през първите един до два часа. Тези симптоми включват главно: фебрилитет, студени тръпки и ригор. Други симптоми включват: зачервяване на кожата, ангиоедем, бронхоспазм, повръщане, гадене, уртикария/обрив, умора, главоболие, дразнене в гърлото, ринит, сърбеж, болка, тахикардия, хипертония, хипотония, диспнея, диспепсия, астения и признаци на синдром на туморен лизис. Тежки реакции, свързани с инфузията (като бронхоспазм, хипотония), възникват при до 12% от случаите. Други реакции, съобщавани в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно мъждене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения. Обостряне на предхождащи сърдечни заболявания като ангина пекторис или застойна сърдечна недостатъчност, или тежки сърдечни нарушения (сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, предсърдно мъждене), белодробен оток, мултиорганна недостатъчност, синдром на туморен лизис, синдром на освобождаване на цитокини, бъбречна недостатъчност и дихателна недостатъчност се съобщават по-рядко или са с неизвестна честота. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е <1% при пациентите към осмия цикъл на лечение с MabThera или съдържащо MabThera.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Инфекции*

MabThera предизвиква изчерпване на В-клетките при около 70-80% от пациентите, но се свързва с намаляване на серумните имуноглобулини само при малък брой пациенти.

Локализиран кандидозни инфекции, както и херпес зостер, се съобщават с по-висока честота в рамото на лечение, включващо MabThera, при рандомизирани проучвания. Тежки инфекции се съобщават при около 4% от пациентите, лекувани самостоятелно с MabThera. По-висока обща честота на инфекции, включително инфекции степен 3 или 4, е наблюдавана по време на

поддържащо лечение с MabThera до 2 години, в сравнение с групата на наблюдение. Няма кумулативна токсичност по отношение на инфекциите, които се съобщават по време на 2-годишния период на лечение. Освен това, по време на лечение с MabThera се съобщават и други сериозни вирусни инфекции - нововъзникнали, повторно активирани или обострени, някои от които фатални. Повечето от пациентите са получавали MabThera в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Пример за тези сериозни вирусни инфекции са инфекциите, причинени от херпесните вируси (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus и Herpes Simplex Virus), JC вирус (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)) и вируса на хепатит С. По време на клиничните изпитвания се съобщават също случаи на фатална ПМЛ след прогресия на заболяването и повторно лечение. Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В, повечето от които при пациенти, получаващи MabThera в комбинация с цитотоксична химиотерапия. При пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ, честотата на инфекция с хепатит В степен 3/4 (реактивиране и първична инфекция) е 2% при R-FC спрямо 0% FC. Наблюдавана е прогресия на сарком на Kaposi при пациенти с предшестваш сарком на Kaposi с експозиция на MabThera. Тези случаи са възникнали при неодобрен показания и повечето от пациентите са били HIV положителни.

#### *Хематологични нежелани реакции*

При клинични изпитвания с монотерапия с MabThera в продължение на 4 седмици при малка част от пациентите са наблюдавани хематологични отклонения, които обикновено са били леки и обратими. Съобщава се за тежка неутропения (степен 3/4) при 4,2%, анемия при 1,1% и тромбоцитопения при 1,7% от пациентите. По време на поддържащата терапия с MabThera в продължение на до 2 години, левкопения (5% спрямо 2%, степен 3/4) и неутропения (10% спрямо 4%, степен 3/4) се съобщават с по-висока честота в сравнение с рамото на наблюдение. Честотата на тромбоцитопенията е била ниска (<1%, степен 3/4) и не са наблюдавани разлики между рамената на лечение. В хода на лечението при проучвания с MabThera в комбинация с химиотерапия, левкопения степен 3/4 (R-CHOP 88% спрямо CHOP 79%, R-FC 23% спрямо FC 12%), неутропения (R-CVP 24% спрямо CVP 14%; R-CHOP 97% спрямо CHOP 88%, R-FC 30% спрямо FC 19% при нелекувана преди това ХЛЛ), панцитопения (R-FC 3% спрямо FC 1% при нелекувана преди това ХЛЛ) обикновено се съобщават с по-висока честота, отколкото само при химиотерапия. По-високата честота на неутропения при пациенти, лекувани с MabThera и химиотерапия, обаче, не е свързана с по-висока честота на инфекции и инфестации в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. Проучвания при нелекувана преди това и рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ са установили, че в 25% от пациентите, лекувани с R-FC неутропенията е била продължителна (определена като неутрофилен брой под  $1 \times 10^9/l$  между 24 и 42 ден след последната доза) или е възниквала с късно начало (определена като неутрофилен брой под  $1 \times 10^9/l$  след 42 ден след последната доза при пациенти без предшестваща продължителна неутропения или които са се възстановили преди 42 ден) след лечение с MabThera плюс FC. Не се съобщават разлики в честотата на анемия. Има съобщения за случаи на късна неутропения, възникнала след повече от четири седмици след последната инфузия на MabThera. В проучването при лечение от първа линия на ХЛЛ, пациентите в стадий С по Binet са получили повече нежелани събития в рамото с R-FC, в сравнение с рамото с FC (R-FC 83% спрямо FC 71%). В проучването с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ се съобщава за тромбоцитопения степен 3/4 при 11% от пациентите в групата с R-FC в сравнение с 9% от пациентите в групата с FC.

При проучванията с MabThera при пациенти с макроглобулинемия на Waldenstrom е наблюдавано преходно увеличение на серумните нива на IgM след началото на лечението, което може да е свързано с хипервискозитет и свързани с него симптоми. Преходното увеличение на IgM обикновено се връща поне към изходното ниво до 4 месеца.

#### *Сърдечносъдови нежелани реакции*

Сърдечносъдови реакции по време на клиничните изпитвания с монотерапия с MabThera се съобщават при 18,8% от пациентите, като най-често съобщаваните събития са хипотония и хипертония. Съобщават се случаи на аритмия степен 3 или 4 (включително камерна и надкамерна тахикардия) и ангина пекторис по време на инфузията. По време на поддържащата

терапия, честотата на сърдечни нарушения степен 3/4 е сравнима при пациентите, лекувани с MabThera, и пациентите на наблюдение. Сърдечните събития се съобщават като сериозни нежелани събития (включително предсърдно мъждене, миокарден инфаркт, левокамерна недостатъчност, миокардна исхемия) при 3% от пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с до <1% от пациентите на наблюдение. При проучванията, оценяващи MabThera в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечни аритмии степен 3 и 4, предимно надкамерни аритмии, като тахикардия и предсърдно мъждене/трептене, е по-висока в R-СНОР групата (14 пациенти, 6,9%) в сравнение с СНОР групата (3 пациенти, 1,5%). Всички тези аритмии са възникнали или във връзка с инфузията на MabThera, или са били свързани с предразполагащи състояния като фебрилитет, инфекция, остър миокарден инфаркт или предшестващо респираторно или сърдечносъдово заболяване. Не е наблюдавана разлика между групата с R-СНОР и с СНОР по отношение на честотата на други сърдечни събития степен 3 и 4, включително сърдечна недостатъчност, миокардно заболяване и прояви на исхемична болест на сърцето. При ХЛЛ общата честота на сърдечните нарушения от степен 3 или 4 е била ниска и в проучването при лечение от първа линия (4% R-FC, 3% FC), и в проучването с рецидивиращо/рефрактерно заболяване (4% R-FC, 4% FC).

#### *Дихателна система*

Има съобщения за случаи на интерстициална белодробна болест, някои от които завършили фатално.

#### *Неврологични нарушения*

По време на периода на лечение (фаза на индукционно лечение, състояща се от R-СНОР за най-много осем цикъла), четирима пациенти (2%), лекувани с R-СНОР, всички със сърдечносъдови рискови фактори, са получили тромбоемболични мозъчно-съдови инциденти по време на първия цикъл на лечение. Не е имало разлика между групите на лечение по отношение на честотата на другите тромбоемболични събития. Напротив, трима пациенти (1,5%) в групата с СНОР са получили мозъчно-съдови събития, като всички са възникнали в периода на проследяване. При ХЛЛ общата честота на нарушенията на нервната система от степен 3 или 4 е била ниска и в проучването при лечение от първа линия (4% R-FC, 4% FC), и в проучването с рецидивиращо/рефрактерно заболяване (3% R-FC, 3% FC).

Съобщават се случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променен психичен статус, със или без свързана хипертония. Поставянето на диагноза PRES/RPLS изисква потвърждение с образна диагностика на мозъка. При съобщените случаи са съществували известни рискови фактори за PRES/RPLS, включително съпътстващи заболявания на пациентите, хипертония, имunosупресивна терапия и/или химиотерапия.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Перфорация на стомашно-чревния тракт, в някои случаи водеща до смърт, е наблюдавана при пациенти, получаващи MabThera при лечение на неходжкинов лимфом. В повечето от тези случаи MabThera е прилаган с химиотерапия.

#### *Нива на IgG*

При клиничните изпитвания, оценяващи поддържащото лечение с MabThera при рецидивиращо/рефрактерен фоликуларен лимфом, медианата на нивата на IgG е била под долната граница на нормата (ДГН) (<7 g/l) след въвеждащо лечение, както в групата на наблюдение, така и в групата на MabThera. В групата на наблюдение медианата на нивата на IgG след това се е повишила над ДГН, но е останала непроменена в групата на MabThera. Процентът на пациентите с нива на IgG под ДГН е бил около 60% в групата на MabThera през 2-годишния период на лечение, докато в групата на наблюдение е намалял (36% след 2 години).

При педиатрични пациенти, лекувани с MabThera, са наблюдавани малък брой спонтанни и описани в литературата случаи, на хипогамаглобулинемия, някои от които тежки или

изискващи дълготрайна заместителна терапия с имуноглобулин. Последствията от продължителното изчерпване на В-клетките при педиатрични пациенти не са известни.

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

#### *Субпопулации пациенти - монотерапия с MabThera*

Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години)

Честотата на НЛР от всякаква степен и НЛР степен 3/4 е подобна при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти ( $<65$  години).

#### Масивно заболяване

Наблюдавана е по-висока честота на НЛР степен 3/4 при пациенти с масивно заболяване отколкото при пациенти без масивно заболяване (25,6% спрямо 15,4%). Честотата на НЛР от всякаква степен е подобна в тези две групи.

#### Повторно лечение

Процентът на пациентите, съобщаващи НЛР по време на повторни курсове на лечение с MabThera, е подобен на процента пациенти, съобщаващи НЛР при първоначалната експозиция (за всички степени и НЛР със степен 3/4).

#### *Субпопулации пациенти – комбинирана терапия с MabThera*

Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години)

Честотата на нежелани събития от страна на кръвта и лимфната система степен 3/4 е по-висока при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти ( $<65$  години) с нелекувана преди това или рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.

#### Опит с ревматоиден артрит

#### Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на MabThera при ревматоиден артрит се основава на данни от пациентите от клиничните изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение.

Профилът на безопасност на MabThera при пациенти с тежък ревматоиден артрит (РА) е обобщен в разделите по-долу. По време на клиничните изпитвания повече от 3100 пациенти са получили най-малко един курс на лечение и са проследени в продължение на период от 6 месеца до над 5 години; приблизително 2400 пациенти са получили два или повече курса на лечение, като над 1000 са преминали 5 или повече курса. Информацията за безопасност, събрана по време на постмаркетинговия опит, отразява очаквания профил на нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитвания с MabThera (вж. точка 4.4).

Пациентите са получили 2 x 1000 mg MabThera, разделени от интервал от две седмици, добавен към метотрексат (10-25 mg седмично). Инфузиите с MabThera са прилагани след интравенозна инфузия на 100 mg метилпреднизолон; пациентите са получавали също и преднизон перорално в продължение на 15 дни.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2. По честота са определени като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), и много редки ( $<1/10000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Най-честите нежелани реакции, за които се счита, че са свързани с приемането на MabThera, са IRRs. Общата честота на IRRs по време на клиничните изпитвания е 23% при първата

инфузия, като намалява при последващите инфузии. Сериозните IRRs са нечести (при 0,5% от пациентите) и са наблюдавани предимно по време на началния курс. Освен нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания на MabThera при пациенти с РА, по време на постмаркетинговия период се съобщава за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.4) и реакция, подобна на серумна болест.

**Таблица 2 Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания или на постмаркетинговото наблюдение, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит, получаващи MabThera**

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<b>Инфекции и инфестации</b>	Инфекция на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища	Бронхит, синусит, гастроентерит, tinea pedis			ПМЛ, реактивиране на хепатит В
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Неутропения <sup>1</sup>		Късна неутропения <sup>2</sup>	Реакция, подобна на серумна болест
<b>Сърдечни нарушения</b>				Ангина пекторис, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт	Предсърдно трептене
<b>Нарушения на имунната система</b>	<sup>3</sup> Реакции, свързани с инфузията (хипертония, гадене, обрив, пирексия, сърбеж, уртикария, дразнене в гърлото, горещи вълни, хипотония, ринит, ригор, тахикардия, умора, орофарингеална болка, периферен оток, еритем)		<sup>3</sup> Реакции, свързани с инфузията (генерализиран оток, бронхоспазм, хрипове, оток на ларинкса, ангионевротичен оток, генерализиран сърбеж, анафилаксия, анафилактоидна реакция)		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>					
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Хиперхолестеролемия			
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие	Парестезия, мигрена, замаяване и ишиас			
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Алоpecia			Токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), синдром на Stevens-Johnson <sup>5</sup>
<b>Психични нарушения</b>		Депресия, тревожност			

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия, диария, гастро-езофагеален рефлукс, разязвявания на устата, болка в горните отдели на корема			
Нарушения на мускулно-скелетната система		Артралгия/ мускулно-скелетна болка, остеоартрит, бурсит			
Изследвания	Понижени нива на IgM <sup>4</sup>	Понижени нива на IgG <sup>4</sup>			
<p><sup>1</sup> Честотата е получена от лабораторните стойности, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване по време на клиничните изпитвания.</p> <p><sup>2</sup> Честотата е получена от постмаркетингови данни.</p> <p><sup>3</sup> Реакции, възникнали по време на или до 24 часа от инфузията. Вижте също реакции, свързани с инфузията по-долу. IRRs може да възникнат в резултат на свръхчувствителност и/или може да се дължат на механизма на действие.</p> <p><sup>4</sup> Включва наблюдения, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване.</p> <p><sup>5</sup> Включва случаи с фатален изход</p>					

#### *Многократни курсове*

Многократните курсове на лечение са свързани с профил на НЛР, подобен на наблюдавания след първата експозиция. Честотата на всички НЛР след първата експозиция на MabThera е най-висока през първите 6 месеца и намалява след това. Те включват предимно IRRs (най-чести през първия курс на лечение), обостряне на РА и инфекции, като всички те са най-чести през първите 6 месеца на лечение.

#### *Реакции, свързани с инфузията*

Най-честите НЛР след получаване на MabThera по време на клиничните изпитвания са IRRs (вж. Таблица 2). При 3189 пациенти, лекувани с MabThera, 1135 (36%) са получили поне една IRR, а 733/3 189 (23%) от пациентите са получили IRR след първата инфузия на първата експозиция на MabThera. Честотата на IRRs намалява при всички последващи инфузии. По време на клиничните изпитвания под 1% (17/3189) от пациентите са получили сериозна IRR. При клиничните изпитвания не са наблюдавани IRRs CTC степен 4 и не са отбелязани смъртни случаи, дължащи се на IRRs. Процентът на събития CTC степен 3 и на IRRs, водещи до оттегляне от изпитването, намаляват с курсовете и са редки след курс 3 и след това. Премедикацията с интравенозен глюкокортикостероид значимо намалява честотата и тежестта на IRRs (вж. точки 4.2 и 4.4). При постмаркетингови условия се съобщават тежки IRRs с фатален изход.

В едно изпитване за оценка на безопасността на по-бързата инфузия на MabThera при пациенти с ревматоиден артрит, на пациентите с умерен до тежък активен РА, които не са получили сериозна IRR по време на или до 24 часа след първата изпитвана инфузия, е било позволено да получат 2-часова интравенозна инфузия на MabThera. Пациентите с анамнеза за сериозна реакция, свързана с инфузията към биологична терапия за РА, са били изключени от участие в изпитването. Честотата, видът и тежестта на IRRs са в съответствие с тези, наблюдавани в миналото. Не са наблюдавани сериозни IRRs.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Инфекции*

Общата честота на инфекции е приблизително 94 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани с MabThera. Инфекциите са предимно леки до умерени и включват главно инфекции на горните дихателни пътища и на пикочните пътища. Честотата на инфекциите, които са сериозни или изискват i.v. приложение на антибиотици, е предимно 4 на 100 пациентогодини. Честотата на сериозните инфекции не показва значимо повишение след многократни курсове на MabThera. По време на клиничните изпитвания се съобщава за инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония) с подобна честота в рамената с MabThera в сравнение с контролните рамена.

Съобщават се случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия с фатален изход след употреба на MabThera за лечение на автоимунни заболявания. Те включват ревматоиден артрит и автоимунни заболявания, които не са включени в одобрените показания, включително системен лупус еритематозус (СЛЕ) и васкулит.

Съобщават се случаи на реактивиране на хепатит В при пациенти с неходжкинов лимфом, получаващи MabThera в комбинация с цитотоксична химиотерапия (вж. неходжкинов лимфом). Реактивиране на инфекция с хепатит В се съобщава също много рядко при пациенти с ревматоиден артрит, които получават MabThera (вж. точка 4.4).

### *Сърдечносъдови нежелани реакции*

Сериозни сърдечни реакции се съобщават с честота от 1,3 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с 1,3 на 100 пациентогодини при пациентите с плацебо. Процентът пациенти със сърдечни нежелани реакции (всички или сериозни) не се увеличава при многократни курсове.

### *Неврологични събития*

Има съобщения за случаи на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на постериорна обратима енцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променено психическо състояние, със или без свързана хипертензия. Диагнозата PRES/RPLS налага потвърждение с образна диагностика на мозъка. Съобщените случаи са свързани с признати рискови фактори за PRES/RPLS, включващи основното заболяване на пациента, хипертензия, терапия с имunosупресори и/или химиотерапия.

### *Неутропения*

При лечение с MabThera са наблюдавани събития на неутропения, повечето от които са преходни и леки или умерени по тежест. Неутропения може да възникне няколко месеца след приложението на MabThera (вж. точка 4.4).

По време на плацебо-контролираните периоди на клиничните изпитвания, 0,94% (13/1382) от пациентите, лекувани с MabThera и 0,27% (2/731) от пациентите на плацебо са развили тежка неутропения.

Неутропенични събития, включително тежка и персистираща неутропения с късно начало, се съобщават рядко при постмаркетингови условия, някои от които са били свързани с фатални инфекции.

### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

#### Лабораторни отклонения

При пациенти с РА, лекувани с MabThera е наблюдавана хипогамаглобулинемия (IgG или IgM под долната граница на нормата). Не се наблюдава повишена честота на общи инфекции или сериозни инфекции след развитието на ниски нива на IgG или IgM (вж. точка 4.4).

При педиатрични пациенти, лекувани с MabThera, са наблюдавани малък брой случаи на хипогамаглобулинемия, спонтанни и от литературни източници, които в някои случаи са били тежки и са изисквали продължителна заместителна терапия с имуноглобулини. Последствията от продължителното изчерпване на В-клетките при педиатрични пациенти не са известни.

#### Опит с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

В клиничното изпитване при грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, 99 пациенти са лекувани с MabThera (375 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично в продължение на 4 седмици) и глюкокортикоиди (вж. точка 5.1).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР, изброени в Таблица 3 са всички нежелани събития, които са настъпили с честота  $\geq 5\%$  в групата на MabThera.



**Таблица 3** Нежелани лекарствени реакции, които са настъпили на 6-ия месец при  $\geq$  5% от пациентите, получаващи MabThera и с по-висока честота, отколкото в групата на сравнителния продукт в основното изпитване.

<b>Система на организма Нежелано събитие</b>	<b>Ритуксимаб (n=99)</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Тромбоцитопения	7%
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Диария	18%
Диспепсия	6%
Запек	5%
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Периферен оток	16%
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Синдром на освобождаване на цитокини	5%
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Инфекция на пикочните пътища	7%
Бронхит	5%
Herpes zoster	5%
Назофарингит	5%
<b>Изследвания</b>	
Намален хемоглобин	6%
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Хиперкалиемия	5%
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Мускулни спазми	18%
Артралгия	15%
Болка в гърба	10%
Мускулна слабост	5%
Мускулно-скелетна болка	5%
Болка в крайниците	5%
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Замайване	10%
Тремор	10%
<b>Психични нарушения</b>	
Безсъние	14%
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Кашлица	12%
Диспнея	11%
Епистаксис	11%
Назална конгестия	6%
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Акне	7%
<b>Съдови нарушения</b>	
Хипертония	12%
Зачервяване на лицето	5%

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Реакции, свързани с инфузията:*

IRRs в клиничното изпитване при ГПА и МПА се определят като всяко нежелано събитие, настъпило до 24 часа от инфузията, което изследователите считат за свързано с инфузията, в популацията за изследване на безопасността. Деветдесет и девет пациенти са лекувани с MabThera и 12% са получили поне една IRR. Всички IRRs са били степен 1 или 2 според СТС. Най-честите IRRs включват синдром на освобождаване на цитокини, зачервяване на лицето, дразнене в гърлото и тремор. MabThera е прилаган в комбинация с глюкокортикоиди интравенозно, което може да намали честотата и тежестта на тези събития.

#### *Инфекции*

При 99-те пациенти на MabThera, общата честота на инфекции е приблизително 237 на 100 пациентогодини (95% CI 197-285) при първичната крайна точка на 6-ия месец. Инфекциите са предимно леки до умерени и се състоят главно от инфекции на горните дихателни пътища, herpes zoster и инфекции на пикочните пътища. Честотата на сериозни инфекции е приблизително 25 на 100 пациентогодини. Най-често съобщаваната сериозна инфекция в групата на MabThera е пневмония с честота от 4%.

#### *Злокачествени заболявания*

Честотата на злокачествени заболявания при пациентите, лекувани с MabThera в клиничното изпитване при грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит е 2,00 на 100 пациентогодини на общата дата на приключване на изпитването (когато последният пациент е завършил периода на проследяване). Въз основа на стандартизираните съотношения на честотата, честотата на злокачествените заболявания изглежда е подобна на тази, съобщена преди това при пациенти с ANCA-свързан васкулит.

#### *Сърдечно-съдови нежелани реакции*

Сърдечни събития са настъпили с честота приблизително 273 на 100 пациентогодини (95% CI 149-470) при първичната крайна точка на 6-ия месец. Честотата на сериозни сърдечни събития е 2,1 на 100 пациентогодини (95% CI 3-15). Най-често съобщаваните събития са тахикардия (4%) и предсърдно мъждене (3%) (вж. точка 4.4).

#### *Реактивиране на хепатит В*

Съобщава се за малък брой случаи на реактивиране на хепатит В, някои с фатален изход, при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, получаващи MabThera в постмаркетинговия период.

#### *Неврологични събития*

Има съобщения за случаи на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на постериорна обратима енцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променено психическо състояние, със или без свързана хипертензия. Диагнозата PRES/RPLS налага потвърждение с образна диагностика на мозъка. Съобщените случаи са свързани с признати рискови фактори за PRES/RPLS, включващи основното заболяване на пациента, хипертензия, терапия с имunosупресори и/или химиотерапия.

#### *Хипогамаглобулинемия*

Хипогамаглобулинемия (IgA, IgG или IgM под долната граница на нормата) е наблюдавана при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, лекувани с MabThera. На 6-ия месец в активно контролираното, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово изпитване за доказване на не по-малка ефективност, 27%, 58% и 51% от пациентите с нормални нива на имуноглобулини на изходно ниво в групата на MabThera са имали ниски стойности на IgA, IgG и IgM, в сравнение съответно с 25%, 50% и 46% в групата на циклофосфамид. Няма увеличение

на честотата на общите инфекции или сериозните инфекции при пациенти с ниски IgA, IgG или IgM.

#### *Неутропения*

При контролираното с активен сравнителен продукт, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово изпитване за доказване на не по-малка ефективност на MabThera при грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, 24% от пациентите в групата на MabThera (един курс) и 23% от пациентите в групата на циклофосфамид са получили неутропения от степен 3 според СТС, или по-голяма. Неутропенията не е свързана с наблюдавано повишение на инфекциите при пациентите, лекувани с MabThera, като цяло. Ефектът от прилагането на многократни курсове с MabThera върху появата на неутропения при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит не е проучван в клинични изпитвания.

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

От клиничните изпитвания при хора е налице ограничен опит с дози, по-високи от одобрената доза на интравенозната лекарствена форма на MabThera. Най-високата интравенозна доза на MabThera, изпитвана при хора досега е 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), изпитвана в проучване с повишаване на дозата при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия. Не са установени допълнителни сигнали по отношение на безопасността.

При пациентите, при които има предозиране, трябва да се извърши незабавно прекъсване на инфузията и трябва да се наблюдават внимателно.

При постмаркетингови условия се съобщават пет случая на предозиране на MabThera. В три случая не се съобщава за нежелано събитие. Двете съобщени нежелани събития са грипозни симптоми при доза 1,8 g ритуксимаб и фатална респираторна недостатъчност при доза 2 g ритуксимаб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC02

Ритуксимаб се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20- негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В лимфоцити. Антигенът се експресира върху >95% от всички В-клетки при неходжкинови лимфоми.

CD20 се открива едновременно върху нормални и злокачествени В-клетки, но не и върху хемопоетични стволови клетки, про-В-клетки, нормални плазмоцити или други нормални тъкани. Този антиген не се интернализира при свързване с антитела и не се отделя от

клетъчната повърхност. CD20 не циркулира в плазмата като свободен антиген и поради това не се конкурира за свързването с анти тяло.

Областта (домейнът) Fab на ритуксимаб се свързва с CD20 антигена на В лимфоцитите, а Fc областта (домейнът) може да включи ефекторната функция на имунната система, като медира В-клетъчното лизиране. Вероятните механизми на ефектор-медирано клетъчно лизиране включват комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), дължаща се на C1q свързване, и анти тяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), медирана от един или повече от Fc $\gamma$  рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че свързването на ритуксимаб с CD 20 антигена върху В лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Броят на периферните В-клетки спада под нормата след завършването на първата доза на MabThera. При пациенти, лекувани за хематологично злокачествено заболяване, възстановяването на В-клетките започва в рамките на 6 месеца от лечението, и обикновено те се връщат към нормалните нива до 12 месеца след завършване на лечението, въпреки че при някои пациенти може да е необходимо повече време (медиана на времето за възстановяване 23 месеца за постиндукционна терапия). При пациенти с ревматоиден артрит е наблюдавано незабавно намаление на В-клетките в периферната кръв след две инфузии с 1000 mg MabThera, разделени през интервал от 14 дни. Броят на периферните В-клетки в кръвта започва да се повишава от 24-та седмица, като при повечето пациенти данни за нормализиране са установени към 40-та седмица, независимо дали MabThera се прилага като монотерапия или в комбинация с метотрексат. При малък процент от пациентите е наблюдавано продължително изчерпване на периферните В-клетки, което е продължило 2 години или повече след последната доза MabThera. При пациенти с грануломатоза и полиангиит или с микроскопски полиангиит, броят на В-клетките в периферна кръв намалява от <10 клетки/ $\mu$ l след двуседмични инфузии на ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> и остава на същото ниво при по-голямата част от пациентите до 6-ия месец. Повечето от пациентите (81%) са показали признаци на връщане към брой на В-клетките >10 клетки/ $\mu$ l до 12-ия месец и повишаване до 87% от пациентите до 18-ия месец.

### Клиничен опит при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

#### Фоликуларен лимфом

##### *Монотерапия*

Начално лечение, един път седмично с 4 дози

В пилотното изпитване, 166 пациенти с рецидивирал или рефрактерен на химиотерапия нискостепенен или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Общата степен на повлияване (ORR) в популацията “intent-to-treat” (ITT) е била 48% (CI<sub>95%</sub> 41%-56%) с 6% честота на пълно повлияване (CR) и 42% на частично повлияване (PR). Предвижданата медиана на времето до прогресия (TTP) на заболяването при отговорилите пациенти е било 13,0 месеца. При анализ на подгрупите, ORR е била по-висока при пациенти с IWF с хистологични подтипове В, С и D в сравнение с IWF подтип А (58% срещу 12%), по-висока при пациенти, при които най-голямата лезия е била < 5 cm срещу > 7 cm в най-големия си диаметър (53% срещу 38%) и по-висока при пациенти с рецидив, чувствителен на химиотерапия, в сравнение с резистентните на химиотерапия пациенти (определен като продължителност на повлияване < 3 месеца) (50% срещу 22%). ORR при пациенти, лекувани преди това с автоложна трансплантация на костен мозък (АТКМ), е била 78% в сравнение с 43% при пациенти без АТКМ. Възрастта, полът, клиничният стадий на лимфома, началната диагноза, наличието или отсъствието на масивно заболяване, нормалните или високи стойности на LDH и наличието на екстранодално заболяване не са повлияли статистически значимо (точен тест на Fisher) повлияването от MabThera. Отбелязана е статистически значима корелация между степента на повлияване и засягането на костния мозък. Отговорили са 40% от пациентите със засягане на костния мозък в сравнение с 59% от пациентите без засягане на костния мозък (p = 0,0186). Тази находка не се поддържа от стъпаловидния логистичен регресионен анализ, при който

следните фактори са идентифицирани като прогностични: хистологичен тип, позитивен резултат за bcl-2 на изходно ниво, резистентност към последната химиотерапия и масивно заболяване.

Начално лечение, един път седмично, с 8 дози

В едно многоцентрово изпитване с едно рамо, 37 пациенти с рецидив или с резистентност към химиотерапия, с НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, за осем дози. ORR е 57% (95% доверителен интервал (CI); 41% - 73%; CR 14%, PR 43%) с предвиждана медиана на времето до прогресия на заболяването при отговорилите пациенти 19,4 месеца (граници от 5,3 до 38,9 месеца).

Начално лечение, масивно заболяване, веднъж седмично, 4 дози

Според обобщените данни от 3 клинични изпитвания при 39 пациенти с рецидив или с резистентност към химиотерапия, с масивно заболяване (единична лезия ≥ 10 cm в диаметър), с НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, в продължение на 4 седмици. ORR е 36% (CI 95% 21% - 51%; CR 3%, PR 33%) с медиана на времето до прогресия на заболяването при отговорилите пациенти 9,6 месеца (граници от 4,5 до 26,8 месеца).

Повторно лечение, веднъж седмично, 4 дози

В едно многоцентрово изпитване с едно рамо, 58 пациенти с рецидив или с резистентен към химиотерапия НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ, които са постигнали обективно клинично повлияване при предишен курс с MabThera, са лекувани повторно с 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, в продължение на четири седмици. Трима от пациентите са получили два курса на MabThera преди включването им и по този начин по време на проучването са получили трети курс на лечение. Двама пациенти са повторно лекувани два пъти по време на изпитването. За 60 повторни лечения по време на изпитването ORR е 38% (CI<sub>95%</sub> 26% - 51%; 10% CR, 28% PR) с предвиждана медиана на времето до прогресия на заболяването при повлияните се пациенти от 17,8 месеца (граници от 5,4 до 26,6). Сравнението с времето до прогресия на заболяването, достигнато след предшестващия курс на лечение с MabThera, е благоприятно (12,4 месеца).

*Начално лечение в комбинация с химиотерапия*

В едно открито рандомизирано изпитване, общо 322 нелекувани преди това пациенти с фоликуларен лимфом са били рандомизирани да получават CVP химиотерапия (циклофосфамид 750 mg/m<sup>2</sup>, винкристин 1,4 mg/m<sup>2</sup> до максимум 2 mg на ден 1-ви и преднизолон 40 mg/m<sup>2</sup> дневно в дните от 1-ви до 5-ти) през 3 седмици в продължение на 8 цикъла или 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera в комбинация с CVP (R-CVP). MabThera е прилаган през първия ден от всеки цикъл на лечение. Общо 321 пациенти (162 с R-CVP, 159 с CVP) са получили лечение и са анализирани за ефикасност на лечението. Медианата на периода на проследяване на пациентите е била 53 месеца. R-CVP е довела до значително по-голяма полза в сравнение с CVP по отношение на първичните крайни точки, времето до неуспех на лечението (27 месеца срещу 6,6 месеца, p < 0,0001, логаритмично трансформиран ренков тест). Процентът на пациенти с туморен отговор (CR, CRu., PR) е значително по-висок (p < 0,0001 Chi-Square тест) в групата с R-CVP (80,9%) в сравнение с групата с CVP (57,2%). Лечението с R-CVP значимо е удължило времето до прогресия на заболяването или смърт в сравнение с CVP, съответно 33,6 месеца и 14,7 месеца (p < 0,0001, логаритмично трансформиран ренков тест). Медианата на продължителността на повлияване е 37,7 месеца в групата с R-CVP и 13,5 месеца в групата с CVP (p < 0,0001, логаритмично трансформиран ренков тест).

Между групите на лечение има значима клинична разлика по отношение на общата преживяемост ( $p = 0,029$ , логаритмично трансформиран ренков тест стратифициран по център): степента на преживяемост на 53-ия месец е 80,9% при пациентите в групата на R-CVP в сравнение със 71,1% при пациентите в групата на CVP.

Резултатите от три други рандомизирани изпитвания, които използват MabThera в комбинация с химиотерапевтични схеми, различни от CVP (CHOP, MCP, CHVP/интерферон- $\alpha$ ), са показали също значимо подобрене в степента на повлияване, показателите, зависими от времето и общата преживяемост. Основните резултати от всичките четири проучвания са обобщени в Таблица 4.

**Таблица 4 Обобщение на основните резултати от четири рандомизирани проучвания фаза III, оценяващи ползата от MabThera при различни химиотерапевтични схеми при фоликуларен лимфом**

Проучване	Лечение, n	Медиана на периода на проследяване, месеци	Обща степен на повлияване (ОСП),%	CR, %	Медиана на TTF/PFS/ EFS месеци	Степен на OS, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Медиана на TTP: 14,7 33,6 $P < 0,0001$	53 месеца 71,1 80,9 $p = 0,029$
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Медиана на TTF: 2,6 години Не е достигнато $p < 0,001$	18 месеца 90 95 $p = 0,016$
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Медиана на PFS: 28,8 Не е достигнато $p < 0,0001$	48 месеца 74 87 $p = 0,0096$
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Медиана на EFS: 36 Не е достигнато $p < 0,0001$	42 месеца 84 91 $p = 0,029$

EFS – Преживяемост без събития

TTP – Време до прогресия или смърт

PFS – Преживяемост без прогресия

TTF – Време до неуспех на лечението

OS степен – Степен на преживяемост по време на анализа

### *Поддържаща терапия*

Нелекуван фоликуларен лимфом

В едно проспективно, открито, международно, многоцентрово изпитване фаза III

1193 пациенти с нелекуван авансирал фоликуларен лимфом са получили индукционна терапия с R-CHOP ( $n = 881$ ), R-CVP ( $n = 268$ ) или R-FCM ( $n = 44$ ) според избора на изследователите.

Общо 1078 от пациентите са се повлияли от индукционната терапия, от които 1018 са рандомизирани за поддържащо лечение с MabThera ( $n = 505$ ) или за наблюдение ( $n = 513$ ).

Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните характеристики и статуса на заболяването. Поддържащото лечение с MabThera се състои от еднократна инфузия на MabThera с  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, прилагана през 2 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

След 25 месеца медиана на времето на наблюдение от рандомизирането поддържащата терапия с MabThera е довела до клинично и статистически значимо подобрене на първичната крайна точка, оценена от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) в сравнение с наблюдението при пациентите с нелекуван дотогава фоликуларен лимфом (Таблица 5).

Значима полза от поддържащото лечение с MabThera е наблюдавана също и при вторичните крайни точки – преживяемост без събития (EFS), време до следващото антилимфомно лечение (TNLT), време до следващата химиотерапия (TNCT) и обща степен на повлияване (ORR) (Таблица 5). Резултатите от първичния анализ се потвърждават при по-продължително проследяване (медиана на времето на наблюдение: 48 месеца и 73 месеца) и актуализираните резултати са добавени към Таблица 5, за да се покаже сравнението между периодите на проследяване от 25, 48 и 73 месеца.

**Таблица 5 Поддържаща фаза: преглед на резултатите за ефикасност на MabThera срещу наблюдение след медиана на времето на наблюдение 73 месеца (в сравнение с резултатите от първичния анализ, основаващ се на медиана на времето на наблюдение 25 месеца и актуализиран анализ, основаващ се на медиана на времето на наблюдение 48 месеца)**

	Наблюдение N = 513	MabThera N = 505	Log-Rank p-стойност	Намаление на риска
<b>Първична ефикасност</b>				
PFS (медиана)	48,5 месеца [48,4 месеца] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	42% [45%] (50%)
<b>Вторична ефикасност</b>				
EFS (медиана)	48,4 месеца [47,6 месеца] (37,8 месеца)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (медиана)	NR [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (медиана)	71,0 месеца [60,2 месеца] (NR)	NR [NR] (NR)	0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (медиана)	85,1 месеца [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
ORR*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001# [<0,0001#] (< 0,0001)	OR=2,43 [OR=2,43] (OR = 2,33)
Пълно повлияване (CR/CRu) честота*	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	OR=2,34 [OR=2,34] (OR = 2,21)

\*В края на поддържащото лечение/наблюдение; # p стойности от хи-квадрат тест.

Главните стойности отговарят на медиана на времето на наблюдение 73 месеца, стойностите в скобите, които са в наклонен шрифт, отговарят на медиана на времето на наблюдение 48 месеца, а стойностите в скобите отговарят на медиана на времето на наблюдение 25 месеца (първичен анализ).

PFS: преживяемост без прогресия; EFS: преживяемост без събития; OS: обща преживяемост; TNLT: време до следващото антилимфомно лечение; TNCT: време до следващата химиотерапия; ORR: честота на общо повлияване; NR: Не се достига към момента на прекратяване на клиничното изпитване; OR: съотношение на шансовете.

Поддържащото лечение с MabThera дава сходна полза във всички предварително определени подгрупи: пол (мъже, жени), възраст (< 60 години, ≥ 60 години), FLIPI скор (<= 1, 2 или >= 3), индукционна терапия (R-CHOP, R-CVP или R-FCM) и независимо от качеството на отговора към индукционното лечение (CR, CRu или PR). Изследователските анализи на ползата от поддържащото лечение показват по-слабо изразен ефект при пациенти в старческа възраст (> 70 години), обаче размерът на извадката е малък.

### Рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом

В едно проспективно, отворено, международно, многоцентрово изпитване фаза III 465 пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом са рандомизирани като първа стъпка във въвеждаща терапия с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; n = 231) или MabThera плюс СНОР (R-СНОР, n = 234). Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните характеристики и статуса на заболяването. Общо 334 пациенти, постигнали пълна или частична ремисия след въвеждащата терапия, са рандомизирани във втората стъпка за поддържащо лечение с MabThera (n = 167) или за наблюдение (n = 167). Поддържащата терапия с MabThera се състои от еднократна инфузия на MabThera в доза 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложена през 3 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

Крайният анализ на ефикасността включва всички пациенти, рандомизирани в двете части на проучването. След медиана на времето на наблюдение от 31 месеца, при пациентите, рандомизирани във въвеждащата фаза, R-СНОР значимо е подобрил изхода на пациентите с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом в сравнение с СНОР (вж. таблица 6).

**Таблица 6 Въвеждаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефикасността на СНОР срещу R-СНОР (31 месеца медиана на времето на наблюдение)**

	СНОР	R-СНОР	p-стойност	Намаление на риска <sup>1)</sup>
<b>Първична ефикасност</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74%	87%	0,0003	Na
CR <sup>2)</sup>	16%	29%	0,0005	Na
PR <sup>2)</sup>	58%	58%	0,9449	Na

<sup>1)</sup> Оценките са изчислени с коефициенти на риск.

<sup>2)</sup> Последното туморно повлияване, оценено от изследвателя. "Първичният" статистически тест за "повлияване" е trend тест на CR срещу PR срещу липса на отговор (p < 0,0001)

Съкращения: NA, няма данни; ORR: обща степен на повлияване; CR: пълно повлияване; PR: частично повлияване.

При пациентите, рандомизирани в поддържащата фаза на клиничното изпитване, медианата на времето за наблюдение е 28 месеца от рандомизирането за поддръжане. Поддържащото лечение с MabThera е довело до клинично и статистически значимо подобрене на първичния краен критерий, PFS, (време от рандомизирането в поддържащата фаза до рецидив, прогресия на заболяването или смърт) в сравнение с пациентите само за наблюдение (p < 0,0001 логаритмично трансформиран ренков тест). Медианата на PFS е 42,2 месеца в рамото с поддържащо лечение с MabThera в сравнение с 14,3 месеца в рамото за наблюдение. Като се използва сох регресионен анализ, рискът от прогресия на заболяването или смърт е намален с 61% с поддържащата терапия с MabThera в сравнение с групата за наблюдение (95% CI; 45% - 72%). Изчислените степени без прогресия по Kaplan-Meier на 12-ти месец са 78% в групата с поддържащо лечение с MabThera срещу 57% в групата за наблюдение. Анализът на общата преживяемост потвърждава значителната полза от поддържащата терапия с MabThera пред групата за наблюдение (p = 0,0039 логаритмично трансформиран ренков тест). Поддържащото лечение с MabThera намалява риска от смърт с 56% (95% CI; 22%-75%).



**Таблица 7 Поддържаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефикасността на MabThera срещу наблюдение (28 месеца медиана на времето на наблюдение)**

Показател за ефикасност	Оценка по Kaplan-Meier медиана на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	Наблюдение (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Обща преживяемост	NR	NR	0,0039	56%
Време до лечение на нов лимфом	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Преживяемост без заболяване <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
Анализ на подгрупите PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR, не е достигнато; <sup>a</sup>: приложимо само при пациенти, достигащи CR

Ползата от поддържащото лечение с MabThera се потвърждава при всички анализирани подгрупи, независимо от схемата на въвеждане (CHOP или R-CHOP) или от качеството на повлияване на въвеждащото лечение (CR или PR) (таблица 7). Поддържащата терапия с MabThera значително удължава медианата на PFS при пациенти, отговарящи на въвеждащо лечение с CHOP (медиана на PFS 37,5 месеца срещу 11,6 месеца,  $p < 0,0001$ ), както и при отговарящите на въвеждане с R-CHOP (медиана на PFS 51,9 месеца срещу 22,1 месеца,  $p = 0,0071$ ). Въпреки че подгрупите са били малки, поддържащата терапия с MabThera осигурява значителна полза по отношение на общата преживяемост както при пациентите, отговарящи на CHOP, така и при пациентите, отговарящи на R-CHOP, макар че е необходимо по-продължително проследяване, за да се потвърди това наблюдение.

#### Дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом

В едно рандомизирано отворено изпитване общо 399 пациенти в старческа възраст (на възраст от 60 до 80 години) с дифузен В-едроклетъчен лимфом, нелекувани преди това, са получили стандартна CHOP химиотерапия (циклофосфамид  $750 \text{ mg/m}^2$ , доксорубин  $50 \text{ mg/m}^2$ , винкристин  $1,4 \text{ mg/m}^2$  до максимална доза  $2 \text{ mg}$  на ден 1-ви и преднизолон  $40 \text{ mg/m}^2$  дневно в дните 1-ви - 5-ти) през 3 седмици за осем цикъла или MabThera  $375 \text{ mg/m}^2$  плюс CHOP (R-CHOP). MabThera е прилаган на ден първи от цикъла на лечението.

Крайният анализ на ефикасността включва всички рандомизирани пациенти (197 CHOP, 202 R-CHOP), а медианата на времето на проследяване е приблизително 31 месеца. Двете групи на лечение са били добре балансирани на изходно ниво по отношение на характеристиките и

статуса на заболяването. Крайният анализ потвърждава, че лечението с R-СНОР е свързано с клинически и статистически значимо подобрене на продължителността на преживяемостта без събития (първичен показател за ефикасност, където събития са били смърт, рецидив или прогресия на лимфома или въвеждане на ново антилимфомно лечение) ( $p = 0,0001$ ). Изчислената медиана на продължителност на преживяемостта без събития по Kaplan-Meier е 35 месеца в рамото с R-СНОР в сравнение с 13 месеца в рамото с СНОР, което представлява намаление на риска с 41%. На 24-ти месец изчислената обща преживяемост е 68,2% в рамото с R-СНОР в сравнение с 57,4% в рамото с СНОР. Последващият анализ на продължителността на общата преживяемост, направен при медиана на продължителността на проследяване от 60 месеца, е потвърдил ползата от лечението с R-СНОР в сравнение с СНОР ( $p = 0,0071$ ), представляваща намаление на риска с 32%.

Анализът на всички вторични показатели (степен на повлияване, преживяемост без прогресия, преживяемост без заболяване, продължителност на повлияване) потвърждава ефекта от лечението с R-СНОР в сравнение с СНОР. Степента на пълно повлияване след цикъл 8 е 76,2% в групата с R-СНОР и 62,4% в групата с СНОР ( $p=0,0028$ ). Рискът от прогресия на заболяването е намален с 46%, а рискът от рецидив – с 51%.

Във всички подгрупи пациенти (пол, възраст, IPI, коригирана по възраст, степен по Ann Arbor, ECOG,  $\beta$ 2-микроглобулин, LDH, албумин, В-симптоми, масивно заболяване, екстранодални локализации, засягане на костния мозък) съотношението на риска за преживяемост без събития и обща преживяемост (R-СНОР в сравнение с СНОР) е под 0,83 и 0,95 съответно. Лечението с R-СНОР е свързано с подобрене на изхода както при пациентите с висок риск, така и при тези с нисък риск според IPI, коригирана по възраст.

#### Клинико-лабораторни данни

При 67 пациенти, изследвани за човешки анти-миши антитела (НАМА), не се наблюдава отговор. От 356 пациенти, изследвани за НАСА, положителни са били 1,1% (4 пациенти).

#### Хронична лимфоцитна левкемия

В две отворени рандомизирани изпитвания общо 817 нелекувани преди това пациенти и 552 пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ са рандомизирани да получат FC химиотерапия (флударабин 25 mg/m<sup>2</sup>, циклофосфамид 250 mg/m<sup>2</sup>, дни 1-ви-3-ти) през 4 седмици в продължение на 6 цикъла или MabThera в комбинация с FC (R-FC). MabThera е прилаган в доза 375 mg/m<sup>2</sup> през първия цикъл един ден преди химиотерапията и в доза 500 mg/m<sup>2</sup> в ден 1-ви на всеки следващ терапевтичен цикъл. Пациентите са изключвани от проучването при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ, ако преди това са били лекувани с моноклонални антитела или ако са рефрактерни към флударабин или някой нуклеозиден аналог (определено като неуспех за достигане на частична ремисия в продължение най-малко на 6 месеца). Общо 810 пациенти (403 R-FC, 407 FC) в проучването за лечение от първа линия (Таблица 8а и Таблица 8б) и 552 пациенти (276 R-FC, 276 FC) в проучването при рецидивиращо/рефрактерно заболяване (Таблица 9) са анализирани за ефикасност.

В проучването за лечение от първа линия, след време на наблюдение с медиана от 48,1 месеца, медианата на преживяемост без прогресия е 55 месеца в R-FC групата и 33 месеца в FC групата ( $p < 0,0001$ , log-rank тест). Анализите на общата преживяемост продължават да показват значима полза на лечението с R-FC в сравнение със самостоятелното приложение на химиотерапия с FC ( $p = 0,0319$ , log-rank тест) (Таблица 8а). Ползата по отношение на преживяемост без прогресия се наблюдава при повечето подгрупи пациенти, анализирани според риска на заболяването на изходно ниво (т.е. стадии А-С по Binet) (Таблица 8б).

**Таблица 8а** Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия  
Преглед на резултатите за ефикасност при MabThera плюс FC спрямо FC  
самостоятелно - 48,1 месеца медиана на времето на наблюдение

Показател за ефикасност	Оценка по Kaplan-Meier на медианата на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Обща преживяемост	NR	NR	0,0319	27%
Преживяемост без събитие	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Степен на повлияване (CR, nPR или PR)	72,6%	85,8%	< 0,0001	n.a.
Честота на CR	16,9%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Продължителност на повлияване*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Преживяемост без заболяване (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Време до ново лечение	47,2	69,7	< 0,0001	42%

Степен на повлияване и честота на CR, анализирани с помощта на Chi-square тест. NR: не е достигнато; n.a. неприложимо

\*: приложимо само при пациенти, достигащи CR, nPR, PR

\*\* : приложимо само при пациенти, достигащи CR;

**Таблица 8б** Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия  
Коефициенти на риска за преживяемост без прогресия според стадия по Binet (ITT) – 48,1 месеца медиана на времето на наблюдение

Преживяемост без прогресия (PFS)	Брой пациенти		Коефициент на риск (95% CI)	p-стойност (Wald тест, некоригиран)
	FC	R-FC		
Стадий А по Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Стадий В по Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Стадий С по Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Доверителен интервал

В проучването при рецидивиращо/рефрактерно заболяване медианата на преживяемост без прогресия (първична крайна точка) е 30,6 месеца в групата с R-FC и 20,6 месеца в групата с FC (p = 0,0002, log-rank тест). Ползата по отношение на PFS е наблюдавана при почти всички подгрупи пациенти, анализирани според риска на заболяването на изходно ниво. Съобщава се за леко, но незначително подобрение в общата преживяемост в рамото с R-FC в сравнение с рамото с FC.

**Таблица 9** Лечение на рецидивираща/рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия – преглед на резултатите по отношение на ефикасността на MabThera плюс FC спрямо самостоятелно приложение на FC (25,3 месеца медиана на времето на наблюдение)

Показател за ефикасност	Оценка по Kaplan-Meier на медианата на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Обща преживяемост	51,9	NR	0,2874	17%
Преживяемост без събитие	19,3	28,7	0,0002	36%
Степен на повлияване (CR, nPR или PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Честота на CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Продължителност на повлияване *	27,6	39,6	0,0252	31%
Преживяемост без заболяване (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Време до ново лечение на ХЛЛ	34,2	NR	0,0024	35%

Степен на повлияване и честота на CR, анализирани с помощта на Хи квадрат тест.

\*: приложимо само при пациенти, достигащи CR, nPR, PR; NR: не е достигнато n.a. неприложимо

\*\* : приложимо само при пациенти, достигащи CR;

Резултатите от другите поддържащи проучвания, прилагащи MabThera в комбинация с други химиотерапевтични схеми (включващи СНОР, FCM, PC, РСМ, бендамустин и кладрибин) за лечение на нелекувани преди това пациенти и/или пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ, също показват висока обща степен на повлияване с полза по отношение на честотата на PFS, въпреки че се отбелязва умерено по-висока токсичност (особено миелотоксичност). Тези проучвания подкрепят употребата на MabThera с всички видове химиотерапия.

Данни от приблизително 180 пациенти, лекувани преди това с MabThera, показват клинична полза (включително CR) и подкрепят повторно лечение с MabThera.

#### Педиатрична популация

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MabThera във всички подгрупи на педиатричната популация при фоликуларен лимфом и хронична лимфоцитна левкемия. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

#### Клиничен опит при ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на MabThera за облекчаване на симптомите и признаците на ревматоиден артрит при пациенти, които не се повлияват достатъчно от инхибитори на TNF, са доказани в едно пилотно рандомизирано, контролирано, двойно-сляпо многоцентрово изпитване (Изпитване 1).

Изпитване 1 оценява 517 пациенти с неадекватен отговор или непоносимост към един или повече видове лечение с инхибитор на TNF. Пациентите, подходящи за изпитването, са имали активен ревматоиден артрит, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR). MabThera е прилаган под формата на две интравенозни

инфузии през интервал от 15 дни. Пациентите са получавали 2 x 1000 mg интравенозни инфузии с MabThera или плацебо в комбинация с МТХ. Всички пациенти са получавали едновременно 60 mg преднизон перорално на 2-7 ден и 30 mg на дни 8-14 след първата инфузия. Първичната крайна точка е процентът пациенти, които достигат повлияване АСR20 на 24-та седмица. Пациентите са проследявани след 24-та седмица за дългосрочни крайни критерии, включително рентгенографско изследване на 56-та седмица и на 104-та седмица. През това време 81% от пациентите от първоначалната група с плацебо са получили MabThera между 24-та и 56-та седмици в условията на отворено продължение на протокола на клиничното изпитване.

Изпитванията на MabThera при пациенти с ранен артрит (пациенти без предшестващо лечение с метотрексат и пациенти с недостатъчен отговор към метотрексат, но все още нелекувани с TNF-алфа инхибитори) са достигнали своите първични крайни точки. MabThera не е показан при тези пациенти, тъй като няма достатъчно данни за безопасността при продължително лечение с MabThera, особено по отношение на риска от развитие на злокачествени заболявания и ПМЛ.

#### *Резултати по отношение на активността на заболяването*

MabThera в комбинация с метотрексат значително увеличава относителния дял пациенти, достигащи поне 20% подобрене на АСR скор, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (Таблица 10). Във всички проучвания по време на разработване на продукта, ползата от лечението за пациентите е била сходна, независимо от възрастта, пола, телесната повърхност, расата, броя на предишните лечения или статуса на заболяването.

Клинично и статистически значимо подобрене е установено също и при всички индивидуални компоненти на АСR повлияване (брой на болезнени и подути стави, обща оценка на пациенти и лекар, скор на индекса на инвалидизиране (HAQ), оценка на болката и С-реактивни протеини (mg/dl).

**Таблица 10 Клиничен отговор на първична крайна точка при изпитване 1 (ITT популация)**

	Изход†	Плацебо+МТХ	MabThera +МТХ (2 x 1000 mg)
Изпитване 1		N = 201	N = 298
	АСR20	36 (18%)	153 (51%)***
	АСR50	11 (5%)	80 (27%)***
	АСR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR отговор (добър/умерен)	44 (22%)	193 (65%)***
	Средна промяна на DAS	-0,34	-1.83***

† Изход след 24 седмици

Значима разлика от плацебо + МТХ при първична времева точка: \*\*\*p ≤ 0,0001

Пациентите, лекувани с MabThera в комбинация с метотрексат, са имали значително по-голямо намаление на скор за активност на заболяването (DAS28) в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (Таблица 9). Аналогично, във всички проучвания добър до умерен отговор според Европейска лига срещу ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) е постигнат при значително повече пациенти, лекувани с MabThera и метотрексат, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (Таблица 10).

#### *Рентгенографски отговор*

Структурните ставни увреждания са оценявани рентгенографски, като са изразени чрез промените в модифицирания Total Sharp скор (mTSS) и неговите компоненти – скор за ерозия и за стесняване на ставното пространство.

При изпитване 1, проведено при пациенти с неадекватно повлияване или непоносимост към едно или повече лечения с инхибитори на TNF и получавали MabThera в комбинация с метотрексат, са показали значително по-слабо рентгенографско прогресиране в сравнение с пациентите, които са получавали първоначално само метотрексат. От пациентите, лекувани първоначално само с метотрексат, 81% са получили MabThera като допълнително лечение между седмици 16-та -24-та или като продължение на клиничното изпитване преди 56-та седмица. По-голям процент от пациентите, получавали първоначално лечение с MabThera/MTX, също не са имали прогресия на ерозивните процеси за 56 седмици (Таблица 11).

**Таблица 11 Рентгенографски резултати след 1 година (mITT популация)**

	Плацебо+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
<b>Изпитване 1</b>	(n = 184)	(n = 273)
Средна промяна от изходно ниво		
Модифициран общ скор на Sharp	2,30	1,01*
Скор за ерозия	1,32	0,60*
Скор за стесняване на ставното пространство	0,98	0,41**
Процент пациенти без рентгенографски промени	46%	53% NS
Процент пациенти без ерозивни промени	52%	60% NS

150 пациенти, първоначално рандомизирани за получаване на плацебо + MTX в Изпитване 1, са получили поне един курс от RTX + MTX до една година

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001. Съкращение: NS, незначимо

Инхибирането на скоростта на прогресивно ставно увреждане е наблюдавано също продължително време. Рентгенографското изследване след 2 години при Изпитване 1 показва значимо забавена прогресия на структурните ставни увреждания при пациенти, получаващи MabThera в комбинация с метотрексат, в сравнение със самостоятелното приложение на метотрексат, както и значимо по-висок процент пациенти без прогресия на ставното увреждане за период от 2 години.

*Резултати по отношение на физическата функция и качеството на живот*

Наблюдавано е значително намаление на индекса на инвалидизиране (HAQ-DI) и скората за умора (FACIT-Fatigue) при пациенти, лекувани с MabThera, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат. Процентът на пациентите, лекувани с MabThera, с минимална клинически значима разлика (MCID) в HAQ-DI (определен като индивидуално намаление на общия скор от > 0,22) е също по-висок отколкото при болните, получаващи само метотрексат (Таблица 12).

Значимото подобрене на качеството на живот, свързано със здравето, се доказва и със значимото подобрене на скората за физическо здраве (PHS) и скората за психическо здраве (MHS) при SF-36. Освен това, значимо по-висок процент пациенти са постигнали MCIDs за тези скорове (Таблица 12).

**Таблица 12 Резултати от физическата функция и качеството на живот на седмица 24 при Изпитване 1**

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

† Резултати след 24 седмици

Значима разлика от плацебо в първостепенната времева точка: \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p \leq 0,0001$   
MCID HAQ-DI  $\geq 0,22$ , MCID SF-36 PHS  $> 5,42$ , MCID SF-36 MHS  $> 6,33$ .

*Ефикасност при серопозитивни пациенти с автоантитела (RF и/или анти-CCP)*

Серопозитивни пациенти с ревматоиден фактор (RF) и/или анти-цикличен цитрулиниран пептид (анти-CCP), лекувани с MabThera в комбинация с метотрексат, показват по-силно повлияване в сравнение с пациенти, негативни за двата фактора.

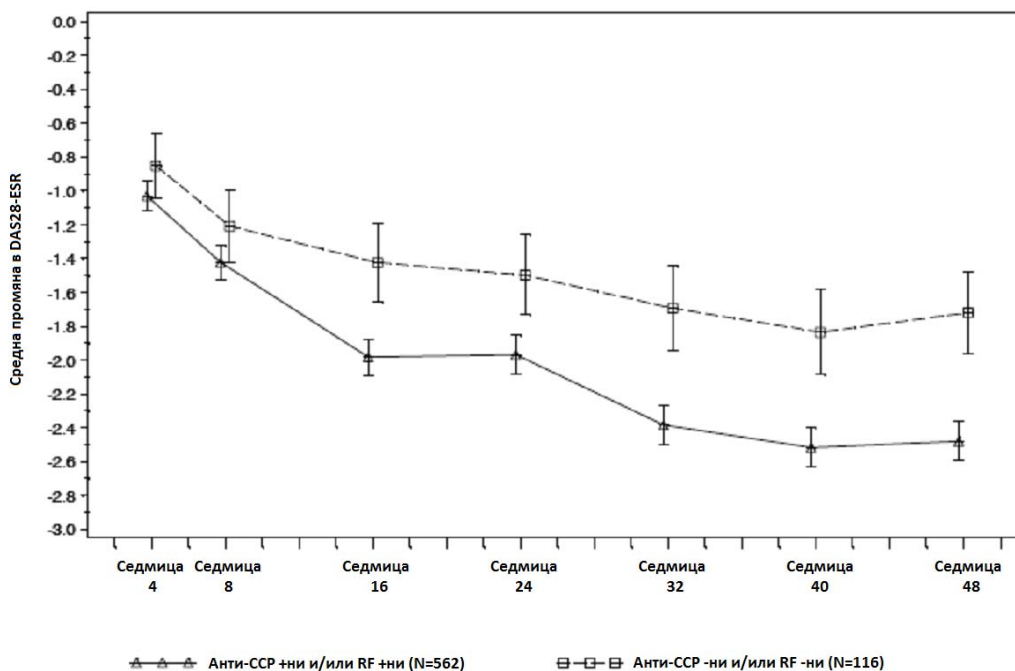
Резултатите от ефикасността при пациенти, лекувани с MabThera, са анализирани въз основа на статуса на автоантителата преди началото на лечението. На 24-та седмица при пациентите, серопозитивни за RF и/или анти-CCP в началото, съществува значимо по-висока вероятност от достигане на ACR20 и 50 отговори в сравнение със серонегативните пациенти ( $p = 0,0312$  и  $p = 0,0096$ ) (Таблица 13). Тези находки се повтарят на 48-та седмица, когато серопозитивността по отношение на автоантителата също значимо повишава вероятността от достигане на ACR70. На 48-та седмица вероятността серопозитивните пациенти да достигнат ACR отговори е 2-3 пъти по-голяма в сравнение със серонегативните болни. Сероположителните пациенти са имали също значимо по-голямо намаление на DAS28-ESR в сравнение със сероотрицателните пациенти (Фигура 1).

**Таблица 13 Резюме на ефикасността според статуса на автоантителата на изходно ниво**

	24 Седмица		48 Седмица	
	Сероположителни (n = 514)	Сероотрицателни (n = 106)	Сероположителни (n = 506)	Сероотрицателни (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR отговор (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Средна промяна на DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Нивата на значимост са определени като \*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p < 0,0001$ .

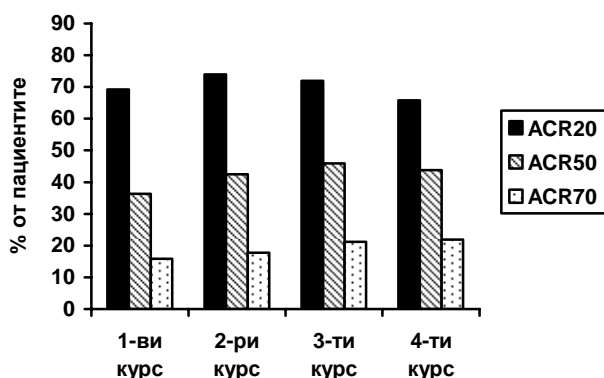
**Фигура 1: Промени от изходното ниво на DAS28-ESR според началния статус на автоантителата**



*Продължителна ефикасност при многократни курсове на терапия*

Лечението с MabThera в комбинация с метотрексат при многократни курсове води до продължително подобрение на клиничните признаци и симптоми на РА според ACR, DAS28-ESR и отговорите по EULAR, което се установява при всички изследвани популации пациенти (Фигура 2). Наблюдавано е продължително подобрение на физическата функция според точките за HAQ-DI и процента пациенти, постигнали MCID за HAQ-DI.

**Фигура 2: ACR отговори за 4 курса на лечение (24 седмици след всеки курс (за пациенти, за посещение) при пациенти с недостатъчно повлияване от инхибитори на TNF (n = 146)**



Клинико-лабораторни данни

Общо 392/3095 (12,7%) пациенти с ревматоиден артрит са показали положителен резултат за НАСА при клиничните изпитвания след лечение с MabThera. Появата на НАСА при повечето пациенти не е свързана с клинично влошаване или с увеличен риск от реакции след последващи инфузии. Наличието на НАСА може да се свърже с влошаване на реакциите към инфузията или с алергичните реакции след втората инфузия на последващите курсове.



### Педиатрична популация

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MabThera във всички подгрупи на педиатричната популация при автоимунен артрит. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

### Клиничен опит при грануломатоза с полиангиит (грануломатоза на Wegener) и микроскопски полиангиит

Общо 197 пациенти на възраст 15 години или по-големи с тежка активна грануломатоза с полиангиит (75%) и микроскопски полиангиит (24%) са включени и лекувани в контролирано с активен сравнителен продукт, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано многоцентрово изпитване за доказване на не по-малка ефективност.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на циклофосфамид перорално дневно (2 mg/kg на ден) в продължение на 3-6 месеца или MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>) веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Всички пациенти в рамките на циклофосфамид са получавали поддържаща терапия с азатиоприн по време на проследяването. Пациентите в двете рамена са получавали 1000 mg пулсово интравенозно (i.v.) метилпреднизолон (или друг глюкокортикоид в еквивалентна доза) дневно за 1 до 3 дни, последвано от преднизон перорално (1 mg/kg на ден, не повече от 80 mg на ден). Намалването на дозата на преднизон трябва да е завършило до 6 месеца от началото на лечението в изпитването.

Основният критерий за резултат е постигане на пълна ремисия на 6-ия месец, определена като 0 точки според Бирмингамския скор за активност на васкулита при грануломатоза на Wegener (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis - BVAS/WG) и спиране на терапията с глюкокортикоид. Предварително определената граница за не по-малка ефективност за разлика в лечението е 20%. Клиничното изпитване показва не по-малка ефективност на MabThera в сравнение с циклофосфамид по отношение на пълна ремисия (complete remission - CR) на 6-ия месец (Таблица 14).

Ефикасност е наблюдавана както при пациенти с новодиагностицирано заболяване, така и при пациенти с рецидивиращо заболяване (Таблица 15).

**Таблица 14** Процент на пациентите, постигнали пълна ремисия на 6-ия месец (популация Intent-to-treat\*)

	MabThera (n = 99)	Циклофосфамид (n = 98)	Разлика в лечението (MabThera- циклофосфамид)
Степен	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% <sup>б</sup> CI (-3,2%, 24,3%) <sup>а</sup>
– CI = доверителен интервал. – * Вменяване на най-лошия случай <sup>а</sup> Доказана е не по-малка ефективност, тъй като долната граница (-3.2%) е по-висока от предварително определената граница за не по-малка ефективност (-20%). <sup>б</sup> Доверителният интервал от 95,1% отразява допълнително 0,001 алфа от междинния анализ на ефикасността.			

**Таблица 15 Пълна ремисия на 6-ия месец според статуса на заболяването**

	<b>MabThera</b>	<b>Циклофосфамид</b>	<b>Разлика (CI 95%)</b>
<b>Всички пациенти</b>	n=99	n=98	
<b>Новодиагностицирани</b>	n=48	n=48	
<b>Рецидивиращи</b>	n=51	n=50	
<b>Пълна ремисия</b>			
<b>Всички пациенти</b>	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
<b>Новодиагностицирани</b>	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
<b>Рецидивиращи</b>	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Прилага се вменяване на най-лошия случай за пациенти с липсващи данни

#### *Пълна ремисия на 12-ия и 18-ия месец*

В групата с MabThera, 48% от пациентите са постигнали CR на 12-ия месец, а 39% от пациентите са постигнали CR на 18-ия месец. При пациентите, лекувани с циклофосфамид (последвано от азатиоприн за поддържане на пълна ремисия), 39% от пациентите са постигнали CR на 12-ия месец, а 33% от пациентите са постигнали CR на 18-ия месец. От 12-ия месец до 18-ия месец са наблюдавани 8 случая на рецидив в групата на MabThera, в сравнение с четири в групата на циклофосфамид.

#### *Повторно лечение с MabThera*

Въз основа на оценка на изследователя, 15 пациенти са получили втори курс на терапия с MabThera за лечение на рецидив на активността на заболяването, настъпил между 6 и 18 месеца след първия курс на MabThera. Ограничените данни от настоящото изпитване не дават възможност да се направят заключения относно ефикасността на следващите курсове с MabThera при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит.

Продължителната имunosупресивна терапия може да е особено подходяща при пациенти с риск от рецидиви (т.е. с анамнеза за ранни рецидиви и грануломатоза с полиангиит, или при пациенти с възстановяване на В-лимфоцитите в допълнение към PR3-ANCA при проследяването). Когато е постигната ремисия с MabThera, може да се обмисли продължителна имunosупресивна терапия за предотвратяване на рецидив. Ефикасността и безопасността на MabThera при поддържаща терапия не е установена.

#### *Лабораторна оценка*

Общо 23/99 (23%) от пациентите, лекувани с MabThera в клиничното изпитване, са били положителни за НАСА до 18-тия месец. Нито един от 99-те пациенти, лекувани с MabThera не е бил положителен при скрининга. Клиничното значение на образуването на НАСА при пациентите, лекувани с MabThera, не е ясно.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Неходжкинов лимфом

При един популационен фармакокинетичен анализ при 298 пациенти с НХЛ, които са получавали еднократно или многократно инфузия с MabThera като монотерапия или в комбинация с СНОР терапия (приложените дози на MabThera са варирали от 100 до 500 mg/m<sup>2</sup>), обичайните популационни изчисления на неспецифичния клирънс (CL<sub>1</sub>), специфичния клирънс (CL<sub>2</sub>), вероятно с приноса на В клетките или туморното натоварване, и обема на разпределение в централния компартимент (V<sub>1</sub>) показват съответно 0,14 l на ден, 0,59 l на ден и 2,7 l. Изчисленият медианен терминален елиминационен полуживот на MabThera е 22 дни (граница 6,1 до 52 дни). Изходният брой на CD19-позитивните клетки и размерът на измеримите туморни лезии допринасят за известна вариабилност на CL<sub>2</sub> на MabThera при данните от 161 пациенти, получавали 375 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия в продължение на 4 седмици. Пациентите с по-висок брой на CD19-позитивни клетки или туморни лезии са имали по-голям CL<sub>2</sub>. След корекция за броя на CD19-позитивни клетки и размера на туморните лезии, обаче, CL<sub>2</sub> остава голям компонент на интериндивидуална вариабилност. V<sub>1</sub> варира според

площта на телесната повърхност (ПТП) и СНОР терапията. Тази вариабилност на  $V_1$  (27,1% и 19,0%), зависеща съответно от границите на ПТП (1,53 до 2,32 m<sup>2</sup>) и едновременно прилаганата СНОР терапия, е относително малка. Възрастта, полът и статусът на представяне по СЗО нямат ефект върху фармакокинетиката на MabThera. Този анализ показва, че коригирането на дозата на MabThera според някой от изследваните показатели не се очаква да доведе до значимо намаление на фармакокинетичната вариабилност.

MabThera, прилаган под формата на интравенозна инфузия в доза 375 mg/m<sup>2</sup> през интервал от една седмица в продължение на 4 дози при 203 пациенти с НХЛ, които не са лекувани с MabThera дотогава, води до средна  $C_{max}$  след четвъртата инфузия от 486 µg/ml (граница 77,5 до 996,6 µg/ml). Ритуксимаб се открива в серума на пациенти 3 – 6 месеца след края на последното лечение.

При приложението на MabThera в доза 375 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия през интервал от една седмица в продължение на 8 дози на 37 пациенти с НХЛ, средната  $C_{max}$  се увеличава след всяка последваща инфузия, като варира от средно 243 µg/ml (граница 16 – 582 µg/ml) след първата инфузия до 550 µg/ml (граница 171 – 1177 µg/ml) след осмата инфузия.

Фармакокинетичният профил на MabThera при прилагане на 6 инфузии по 375 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с 6 цикъла на СНОР химиотерапия е подобен на този, наблюдаван при самостоятелно приложение на MabThera.

#### Хронична лимфоцитна левкемия

MabThera е прилаган като интравенозна инфузия в доза 375 mg/m<sup>2</sup> при първия цикъл, увеличена на 500 mg/m<sup>2</sup> за всеки цикъл в продължение на 5 дози в комбинация с флударабин и циклофосфамид при пациенти с ХЛЛ. Средната  $C_{max}$  (N=15) е 408 µg/ml (граница 97 – 764 µg/ml) след петата инфузия с 500 mg/m<sup>2</sup>, а средният терминален полуживот е 32 дни (граница 14 – 62 дни).

#### Ревматоиден артрит

След две интравенозни инфузии на MabThera в доза 1000 mg, през две седмици, средният терминален полуживот е 20,8 дни (граница 8,58 до 35,9 дни), средният системен клирънс е 0,23 l дневно (граница 0,091 до 0,67 l дневно), а средният стационарен обем на разпределение е 4,6 l (граница 1,7 до 7,51 l). Популационният фармакокинетичен анализ на същите данни дава подобни средни стойности за системния клирънс и полуживота, 0,26 l дневно и 20,4 дни, съответно. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че ПТП и пола са най-значимите ковариати за обяснение на интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетичните показатели. След коригиране по отношение на ПТП, мъжете са имали по-голям обем на разпределение и по-бърз клирънс отколкото жените. Половите разлики във фармакокинетиката не се считат клинично значими и не е необходимо коригиране на дозата. Няма фармакокинетични данни при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на ритуксимаб е оценявана след две интравенозни дози от 500 mg и 1000 mg на 1 и 15 ден в четири проучвания. Във всичките проучвания, фармакокинетиката на ритуксимаб е пропорционална на дозата за изследвания ограничен дозов диапазон. Средната  $C_{max}$  на ритуксимаб в серума след първата инфузия варира от 157 до 171 µg/ml при доза 2 x 500 mg и от 298 до 341 µg/ml при доза 2 x 1000 mg. След втората инфузия средната  $C_{max}$  варира от 183 до 198 µg/ml при дозата 2 x 500 mg и от 355 до 404 µg/ml при дозата 2 x 1000 mg. Средният терминален елиминационен полуживот варира от 15 до 16 дни за групата с доза 2 x 500 mg и от 17 до 21 дни в групата с доза 2 x 1000 mg. Средната  $C_{max}$  е 16 до 19% по-висока след втората инфузия в сравнение с първата инфузия при двете дози.

Фармакокинетиката на ритуксимаб е оценявана след две интравенозни дози от 500 mg и 1000 mg след повторно лечение във втория курс. Средната  $C_{max}$  на ритуксимаб в серума след първата инфузия е от 170 до 175 µg/ml при дозата от 2 x 500 mg и от 317 до 370 µg/ml за дозата

от 2 x 1000 mg.  $C_{max}$  след втората инфузия е 207  $\mu\text{g/ml}$  при дозата от 2 x 500 mg и варира от 377 до 386  $\mu\text{g/ml}$  при дозата от 2 x 1000 mg. Средният терминален елиминационен полуживот след втората инфузия, след втория курс, е 19 дни при дозата от 2 x 500 mg и варира от 21 до 22 дни при дозата от 2 x 1000 mg. РК показатели на ритуксимаб са сравними в двата курса на лечение.

Фармакокинетичните (ФК) показатели при популация от пациенти, неадекватно отговарящи на анти-TNF след същата схема на прилагане (2 x 1000 mg, i.v., през 2 седмици), са подобни със средна максимална серумна концентрация от 369  $\text{mg/ml}$  и среден терминален полуживот от 19,2 дни.

### Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данни от 97 пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, които са получавали четири дози от 375  $\text{mg/m}^2$  MabThera веднъж седмично, изчисленият медианен терминален елиминационен полуживот е 23 дни (граница, 9 до 49 дни). Средният клирънс и обем на разпределение на ритуксимаб са съответно 0,313 l дневно (граница, 0,116 до 0,726 l дневно) и 4,50 l (граница 2,25 до 7,39 l). ФК показатели на ритуксимаб при тези пациенти са подобни на тези, които се наблюдават при пациенти с ревматоиден артрит.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Ритуксимаб е показал висока специфичност по отношение на CD20 антигена на В-клетките. Проучванията за токсичност при маймуни *супоmolgus* не са показали друг ефект освен очакваното фармакологично обусловено намаляване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидната тъкан.

Проведени са проучвания за токсичност за развитието при маймуни *супоmolgus* в дози до 100  $\text{mg/kg}$  (третиране от 20-ти до 50-ти ден на бременността), които не са показали данни за токсичност по отношение на фетуса, дължаща се на ритуксимаб. Наблюдавано е доза-зависимо, фармакологично обусловено намаление на В-клетките в лимфоидните органи на фетуса, което персистира постнатално и е съпроводено с намаление на нивата на IgG в засегнатите новородени животни. Броят на В-клетките се е върнал към нормата при тези животни до 6 месеца след раждането, като реакцията към имунизация не е компрометирана.

Стандартни тестове за мутагенност не са провеждани, тъй като тези тестове не са уместни при тази молекула. Не са провеждани продължителни проучвания върху животни за установяване на карциногенния потенциал на ритуксимаб.

Не са провеждани специфични проучвания за определяне на ефектите на ритуксимаб върху фертилитета. В проучванията за обща токсичност при дългопашати макаци не са наблюдавани вредни ефекти върху репродуктивните органи при мъжките или женските.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат  
Полисорбат 80  
Натриев хлорид  
Натриев хидроксид  
Хлороводородна киселина  
Вода за инжекции

## **6.2 Несъвместимости**

Не са наблюдавани несъвместимости между MabThera и саковете от поливинил хлорид или полиетилен или инфузионната система.

## **6.3 Срок на годност**

### Неотворен флакон

30 месеца

### Разреден продукт

Приготвеният инфузионен разтвор на MabThera е физически и химически стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C и след това 12 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакони от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, съдържащи 100 mg ритуксимаб в 10 ml. Опаковки с 2 флакона.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

MabThera се доставя в стерилни, апиногенни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

Асептично изтеглете необходимото количество MabThera и разрежете до изчислена концентрация от 1 до 4 mg/ml ритуксимаб в инфузионния сак, съдържащ стерилен, апиногенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% воден разтвор на D-Глюкоза. За размесване на разтвора внимателно обърнете сака, за да се избегне образуването на пяна. Трябва да се внимава, за да се запази стерилността на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа никакви антиминобни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 2 юни 1998 г.  
Дата на последно подновяване: 2 юни 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml съдържа 10 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон съдържа 500 mg ритуксимаб (rituximab).

Ритуксимаб е продукт на генното инженерство, химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG 1 константни участъци и последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Антитялото се получава от клетъчна суспензионна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер) и е пречистено с афинитетна хроматография и йонообменна техника, включително процедури за специфично вирусно инактивиране и отстраняване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистра, безцветна течност.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

MabThera е показан при възрастни за следните показания:

#### Неходжкинов лимфом (НХЛ)

MabThera е показан за лечение на нелекувани преди това пациенти с фоликуларен лимфом в III-IV стадий в комбинация с химиотерапия.

Поддържащата терапия с MabThera е показана за лечение на фоликуларен лимфом при пациенти, повлияващи се от индукционна терапия.

MabThera като монотерапия е показан за лечение на пациенти с фоликуларен лимфом в III-IV стадий, които са резистентни на химиотерапия или са с втори или следващ рецидив след химиотерапия.

MabThera е показан за лечение на пациенти с CD20 позитивен дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом в комбинация с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) химиотерапия.

#### Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

MabThera в комбинация с химиотерапия е показан за лечение на пациенти с нелекувана преди това и рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ. Има само ограничени данни за ефикасността и безопасността при пациенти, лекувани преди това с моноклонални антитела, включително

MabThera, или пациенти, рефрактерни на предшестващо лечение с MabThera плюс химиотерапия.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

### Ревматоиден артрит

MabThera в комбинация с метотрексат е показан за лечение на възрастни пациенти с тежък активен ревматоиден артрит, които не се повлияват достатъчно или имат непоносимост към други болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ), включително един или повече видове терапия с инхибитор на тумор-некротизиращия фактор (TNF).

Доказано е, че MabThera намалява честотата на прогресия на ставното увреждане, измерено чрез рентгенография, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

### Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

MabThera, в комбинация с глюкокортикостероиди, е показан за въвеждане в ремисия на възрастни пациенти с тежка активна грануломатоза с полиангиит (грануломатоза на Wegener) (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА).

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

MabThera трябва да се прилага под внимателното наблюдение на опитен медицински специалист и при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация (вж. точка 4.4).

Преди всяко приложение на MabThera трябва винаги да се прилага премедикация, състояща се от антипиретик и антихистамин, напр. парацетамол и дифенхидрамин.

При пациенти с неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия трябва да се обмисли премедикация с глюкокортикостероиди, ако MabThera не се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща глюкокортикостероиди.

При пациенти с ревматоиден артрит, премедикацията с 100 mg метилпреднизолон интравенозно трябва да приключи 30 минути преди инфузиите с MabThera, за да се намали честотата и тежестта на реакциите, свързани с инфузията (IRRs).

При пациенти с грануломатоза с полиангиит (на Wegener) или микроскопски полиангиит се препоръчва приложение на метилпреднизолон интравенозно в продължение на 1 до 3 дни в доза 1000 mg дневно преди първата инфузия на MabThera (последната доза на метилпреднизолон може да се приложи в деня на първата инфузия на MabThera). Това трябва да се последва от перорално приложение на преднизон 1 mg/kg/дневно (не повече от 80 mg/дневно, като се намали възможно най-бързо въз основа на клиничните нужди) по време на и след лечението с MabThera.

### Дозировка

Важно е да се проверят етикетите на лекарствения продукт, за да е сигурно, че на пациента се прилага съответната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение), която е предписана.



## Неходжкинов лимфом

### *Фоликуларен неходжкинов лимфом*

#### Комбинирана терапия

Препоръчителната доза на MabThera в комбинация с химиотерапия за индукционно лечение на нелекувани преди това пациенти или пациенти с рецидив/рефрактерни пациенти с фоликуларен лимфом е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност за цикъл, до 8 цикъла.

MabThera трябва да се приложи на ден 1 от всеки цикъл на химиотерапия след интравенозно приложение на глюкокортикоидния компонент на химиотерапията, ако е приложимо.

#### Поддържаща терапия

- Нелекуван фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза на MabThera като поддържащо лечение при пациенти с нелекуван дотогава фоликуларен лимфом, които се повлияват от индукционно лечение, е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност веднъж през 2 месеца (като се започне 2 месеца след последната доза на индукционната терапия) до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

#### Рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом

- Препоръчителната доза на MabThera, използван за поддържащо лечение при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, които са се повлияли от индукционно лечение, е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност веднъж през 3 месеца (като се започне 3 месеца след последната доза на индукционната терапия) до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

#### Монотерапия

- Рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза на MabThera монотерапия, използван като индукционно лечение при възрастни пациенти с фоликуларен лимфом стадий III-IV, които са резистентни на химиотерапия или са получили втори или последващ рецидив след химиотерапия, е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложен като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на четири седмици.

При повторно лечение с MabThera монотерапия на пациенти, които са се повлияли от предшестващото лечение с MabThera монотерапия за рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, препоръчителната доза е:  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложен като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на четири седмици (вж. точка 5.1).

### *Дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом*

MabThera трябва да се прилага в комбинация с СНОР химиотерапия. Препоръчителната доза е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, прилагана на ден 1-ви от всеки химиотерапевтичен цикъл в продължение на 8 цикъла след интравенозна инфузия на глюкокортикоидната съставка на СНОР. Безопасността и ефикасността на MabThera при комбинирано приложение с други химиотерапевтични схеми при дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом не е установена.

## Коригиране на дозата по време на лечението

Не се препоръчва намаляване на дозата на MabThera. Когато MabThera се прилага в комбинация с химиотерапия, трябва да се прилагат стандартните намаления на дозата за химиотерапевтичните лекарствени продукти.

### Хронична лимфоцитна левкемия

При пациенти с ХЛЛ се препоръчва профилактика с адекватна хидратация и приложение на урикостатици, започваща 48 часа преди началото на терапията, за да се намали рискът от синдром на туморен лизис. При пациенти с ХЛЛ, при които броят на лимфоцитите е  $> 25 \times 10^9/l$ , се препоръчва приложение на преднизон/преднизолон 100 mg интравенозно малко преди инфузията с MabThera, за да се намали степента и тежестта на остриите реакции към инфузията и/или синдрома на освобождаване на цитокини.

Препоръчителната доза MabThera в комбинация с химиотерапия при нелекувани преди това пациенти и при пациенти с рецидивиращо/рефрактерно заболяване е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложена на ден 0 от първия цикъл на лечение, последвани от  $500 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложени на ден 1-ви от всеки следващ цикъл в продължение на общо 6 цикъла. Химиотерапията трябва да се приложи след инфузията на MabThera.

### Ревматоиден артрит

На пациентите, лекувани с MabThera, трябва да се даде сигнална карта за пациента при всяка инфузия.

Един курс с MabThera се състои от две интравенозни инфузии по 1000 mg. Препоръчителната доза на MabThera е 1000 mg за интравенозна инфузия, последвана от втора интравенозна инфузия с 1000 mg след две седмици.

Необходимостта от допълнителни курсове трябва да се оценява 24 седмици след предшестващия курс. Повторното лечение трябва да се приложи, ако има остатъчна активност на болестта. В противен случай повторното лечение трябва да се забави до възвръщане на активността на заболяването.

Наличните данни показват, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 16–24 седмици от първоначалния курс на лечение. Продължаването на терапията трябва внимателно да се обмисли отново при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза през този период от време.

### Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

На пациентите, лекувани с MabThera, трябва да се дава сигнална карта на пациента при всяка инфузия.

Препоръчителната доза на MabThera при терапия за въвеждане в ремисия на грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици (общо четири инфузии).

Препоръчва се профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci* pneumonia - PCP) при пациенти с грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит по време на и след лечение с MabThera, както е подходящо.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на MabThera при деца на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

#### *Старческа възраст*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (възраст  $>65$  години).

## Начин на приложение

Пригответият разтвор на MabThera трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия през отделна система за интравенозно вливане. Той не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за поява на синдром на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.4). При пациенти, при които се появят данни за тежки реакции, особено тежка диспнея, бронхоспазъм или хипоксия, инфузията трябва незабавно да се преустанови. След това пациентите с неходжкинов лимфом трябва да се изследват за данни за синдром на туморен лизис, включително със съответни лабораторни изследвания, както и за белодробен инфилтрат, с рентгенография на гръдния кош. При всички пациенти, инфузията не трябва да се възобновява до пълното отзвучаване на всички симптоми и нормализиране на лабораторните резултати и рентгенографската находка в белите дробове. Едва тогава инфузията може да бъде подновена, първоначално със скорост не по-висока от половината на предходната. Ако същите тежки нежелани реакции се появят за втори път, трябва внимателно да се помисли за прекратяване на лечението при всеки случай поотделно.

Леките или умерено изразени реакции, свързани с инфузията (IRR) (точка 4.8), обикновено се преодоляват при намаляване скоростта на инфузията. Скоростта на инфузията може да се увеличи при подобрене на симптомите.

## Първа инфузия

Препоръчителната начална скорост на инфузия е 50 mg на час; след първите 30 минути тя може да бъде повишавана с по 50 mg на час на всеки 30 минути, максимално до 400 mg на час.

## Следващи инфузии

### Всички показания

Следващите дози на MabThera могат да бъдат вливани с начална скорост 100 mg на час и увеличавани с по 100 mg на час през интервали от 30 минути, максимално до 400 mg на час.

### Само ревматоиден артрит

Алтернативна, последваща, по-бърза схема на инфузия

Ако пациентите не получат сериозна реакция, свързана с инфузията при първата или следващите инфузии на доза MabThera 1000 mg, приложени по стандартната схема на инфузия, за втората и следващите инфузии може да се приложи по-бърза инфузия, като се използва същата концентрация, както при другите инфузии (4 mg/ml в 250 ml обем). Започва се със скорост 250 mg на час за първите 30 мин и след това 600 mg на час за следващите 90 мин.. Ако по-бързата инфузия се понася добре, тази схема на инфузия може да се използва при прилагането на следващите инфузии.

При пациенти, които имат клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, включително аритмии, или сериозни реакции, свързани с инфузията към предишна биологична терапия или към ритуксимаб, не трябва да се прилага по-бързата инфузия.

## **4.3 Противопоказания**

### Противопоказания за употреба при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

Свръхчувствителност към активното вещество или към миши протеини, или към някое от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние

Противопоказания за употреба при ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

Свръхчувствителност към активното вещество или към миши протеини, или към някои от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние

Тежка сърдечна недостатъчност (Нюйоркската асоциация за сърдечни заболявания, клас IV) или тежко неконтролирано сърдечно заболяване (вж. точка 4.4 относно други сърдечно-съдови заболявания).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да се отбележат ясно (или да се обявят) в картоната на пациента.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

На всички пациенти, лекувани с MabThera за ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит трябва да се дава сигнална карта за пациента при всяка инфузия (вж. края на Приложение IIIA – Означения върху опаковката). Сигналната карта за пациента съдържа важна информация за пациентите относно евентуално увеличаване на риска от инфекции, включително прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Има съобщения за много редки случаи на ПМЛ с фатален изход след употреба на MabThera. Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, указващи наличие на ПМЛ. Ако съществува подозрение за ПМЛ, по-нататъшното приложение трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ. Специалистът трябва да направи оценка на състоянието на пациента, за да прецени, дали симптомите показват нарушена неврологична функция, а при такава – дали тези симптоми указват вероятна проява на ПМЛ. Трябва да се обмисли консултация с невролог според клиничните показания.

Ако съществува подозрение, трябва да се обмисли допълнително изследване, включително ядрено-магнитен резонанс, за предпочитане с контраст, изследване на гръбначно-мозъчната течност за JC вирусна ДНК и многократни неврологични прегледи.

Лекарят трябва да бъде изключително внимателен за симптоми, предполагащи ПМЛ, които пациентът може и да не забележи (напр. когнитивни, неврологични или психични симптоми). Пациентите трябва също да бъдат посъветвани да уведомят партньора си или лицето, което се грижи за тях, за лечението им, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът не е забелязал.

Ако пациентът развие ПМЛ, приложението на MabThera трябва окончателно да се преустанови.

Наблюдавани са последващо възстановяване на имунната система при имунокомпрометирани пациенти с ПМЛ, стабилизиране или подобряване на резултатите. Все още не е известно дали ранното откриване на ПМЛ и прекратяване на лечението с MabThera може да доведе до подобно стабилизиране или подобряване на резултатите.

## Неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

### *Реакции, свързани с инфузията*

Лечението с MabThera се свързва с реакции, свързани с инфузията, които може да са свързани с освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Синдромът на освобождаване на цитокини може да е клинично неразличим от острите реакции на свръхчувствителност.

Тази съвкупност от реакции, която включва синдром на освобождаване на цитокини, синдром на туморен лизис и анафилактични и реакции на свръхчувствителност, е описана по-долу. Те не са конкретно свързани с начина на приложение на MabThera и може да се наблюдават и при двете лекарствени форми.

Има съобщения за тежки реакции, свързани с инфузията, с фатален изход по време на постмаркетинговата употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение. с начало, вариращо от 30 минути до 2 часа след започване на първата интравенозна инфузия на MabThera. Те се характеризират с белодробни събития и в някои случаи включват бърз туморен лизис и признаци на синдром на туморен лизис в допълнение към фебрилитет, втрисане, тръпки, хипотония, уртикария, ангиоедем и други симптоми (вж. точка 4.8).

Тежкия синдром на освобождаване на цитокини се характеризира с тежка диспнея, често съпроводена с бронхоспазъм и хипоксия, в допълнение към фебрилитет, студени тръпки, ригор, уртикария и ангиоедем. Този синдром може да има връзка с някои от признаците на синдрома на туморен лизис като хиперурикемия, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперфосфатемия, остра бъбречна недостатъчност, повишаване на лактат дехидрогеназа (ЛДХ) и може да бъде асоцииран с остра дихателна недостатъчност и летален изход. Острата дихателна недостатъчност може да бъде съпроводена от събития като белодробен интерстициален инфилтрат или оток, визуализиращи се при рентгенографско изследване на гръдния кош. Синдромът често се проявява до един или два часа от началото на първата инфузия. Пациентите с анамнеза за белодробна недостатъчност или тези с белодробен туморен инфилтрат може да са изложени на по-висок риск по отношение на неблагоприятна прогноза и трябва да бъдат лекувани особено внимателно. При пациентите, които развият тежък синдром на освобождаване на цитокини, инфузията трябва незабавно да се преустанови (вж. точка 4.2) и трябва да им се приложи агресивно симптоматично лечение. Тъй като първоначалното подобрене в клиничната симптоматика може да бъде последвано от влошаване, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани докато синдромът на туморен лизис и белодробен инфилтрат отзвучат или се изключат диагностично подобни състояния. По-нататъшното лечение на пациенти, при които има пълно отзвучаване на признаци и симптоми, рядко води до повторно развитие на тежък синдром на освобождаване на цитокини.

Пациенти с висока степен на туморен товар или с висок брой ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) циркулиращи злокачествени клетки, като пациентите с ХЛЛ, при които може да има по-висок риск от особено тежко протичащ синдром на освобождаване на цитокини, трябва да се лекуват изключително внимателно. Тези пациенти трябва да бъдат много внимателно проследявани при първата инфузия. Трябва да се прецени доколко при тези пациенти е подходящо да се намали скоростта на вливане при първата инфузия или да се раздели дозата в два дни през първия цикъл и при следващите цикли, ако броят на лимфоцитите е все още  $>25 \times 10^9/l$ .

Свързаните с инфузията различни видове нежелани реакции, се наблюдават при 77% от пациентите, лекувани с MabThera (включително синдром на освобождаване на цитокини съпроводен с хипотония и бронхоспазъм при 10% от пациентите), вж. точка 4.8. Тези симптоми обикновено са обратими при прекъсване на инфузията с MabThera и прилагане на антипиретични и антихистаминови лекарства, понякога кислород, интравенозно физиологичен разтвор или бронходилататори, а при нужда - глюкокортикоиди. За тежките реакции, моля, направете справка по-горе относно синдром на освобождаване на цитокини.

Има съобщения за анафилактични и други реакции на свръхчувствителност след интравенозно приложение на протеини при пациентите. За разлика от синдрома на освобождаване на

цитокини, истинските реакции на свръхчувствителност обикновено се развиват минути след започване на инфузията. При приложение на MabThera трябва да има на разположение лекарствени продукти за лечение на реакции на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция, напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюкокортикоиди. Клиничните прояви на анафилаксията може да наподобяват клиничните прояви на синдрома на освобождаване на цитокини (описан по-горе). Реакциите, свързани със свръхчувствителност, се съобщават по-рядко от тези, свързани с освобождаване на цитокини.

Други реакции, съобщени в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно трептене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения.

Тъй като при приложение на MabThera може да се развие хипотония, трябва да се има предвид 12 часа преди инфузията на MabThera да се спре прилагането на антихипертензивни лекарства.

#### *Сърдечни нарушения*

При пациенти, лекувани с MabThera, се наблюдават ангина пекторис, сърдечни аритмии като предсърдно мъждене и трептене, сърдечна недостатъчност и/или инфаркт на миокарда. Поради това, пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване и/или кардиотоксична химиотерапия трябва внимателно да се проследяват.

#### *Хематологична токсичност*

Независимо че MabThera при монотерапия няма миелосупресивен ефект, е необходимо повишено внимание, когато се обмисля лечение при пациенти с брой на неутрофилните гранулоцити  $< 1,5 \times 10^9/l$  и/или брой на тромбоцитите  $< 75 \times 10^9/l$ , тъй като клиничният опит при тази популация е ограничен. MabThera е прилаган при 21 пациенти, на които е направена автоложна костно-мозъчна трансплантация, и при други рискови групи с вероятност от потисната костно-мозъчна функция, без да индуцира миелотоксичност.

По време на лечението с MabThera е необходимо редовно да се изследва пълна кръвна картина, включително брой на неутрофили и тромбоцити.

#### *Инфекции*

По време на лечението с MabThera може да възникнат сериозни инфекции, включително с фатален изход (вж. точка 4.8). MabThera не трябва да се прилага при пациенти с активна, тежка инфекция (напр. туберкулоза, сепсис и опортюнистични инфекции, вж. точка 4.3). Лекарите трябва да бъдат предпазливи, когато обмислят употребата на MabThera при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или съпътстващи състояния, които може допълнително да предразположат пациентите към сериозни инфекции (вж. точка 4.8).

Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В при лица, получаващи MabThera, включително на фулминантен хепатит с фатален изход. Повечето от тези индивиди са били подложени също и на цитотоксична химиотерапия. Ограничената информация от едно проучване при пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ показва, че лечението с MabThera може да влоши също изхода от първични инфекции с хепатит В. При всички пациенти трябва да се извършва скрининг за вируса на хепатит В (HBV) преди започване на лечение с MabThera. Като минимум това трябва да включва HBsAg – статус и HBcAb – статус. Те могат да се допълнят с други подходящи маркери според местните указания. Пациентите с активен хепатит В не трябва да бъдат лекувани с MabThera. Пациентите с положителни серологични изследвания за хепатит В (или HBsAg или HBcAb) трябва да се консултират със специалисти по чернодробни заболявания преди започване на лечението и трябва да се проследяват и лекуват като се спазват местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатит В.

По време на постмаркетинговата употреба на MabThera при НХЛ и ХЛЛ има съобщения за много редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.8). Повечето от пациентите са получавали MabThera в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хематопоеични стволови клетки.

### *Имунизации*

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след лечение с MabThera не е изследвана при пациенти с НХЛ и ХЛЛ и ваксинирането с живи вирусни ваксини не се препоръчва. Пациентите, лекувани с MabThera, може да получават убити ваксини. Степента на повлияване към убитите ваксини, обаче, може да бъде намалена. В едно нерандомизирано проучване пациентите с рецидивирал нискостепенен НХЛ, получавали монотерапия с MabThera, са имали по-ниска степен на повлияване към ваксинация с тетанус антиген в сравнение със здрави нелекувани контроли (16% спрямо 81%) и Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) неоантиген (4% спрямо 76%, когато са оценявани за > двукратно увеличение на титъра на антителата). Като се има предвид подобие на двете заболявания, може да се приеме, че при пациенти с ХЛЛ резултатите ще бъдат подобни, но това не е изследвано в клинични изпитвания.

Средните титри на антителата преди лечението срещу набор от антигени (*Streptococcus pneumoniae*, грип А, заушка, рубеола, варицела) са били поддържани поне 6 месеца след лечението с MabThera.

### *Кожни реакции*

Има съобщения за тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

### Ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

#### *Популации с ревматоиден артрит, които не са лекувани с метотрексат (MTX)*

Употребата на MabThera не се препоръчва при пациенти, които не са лекувани с MTX, тъй като не е установено благоприятно съотношение полза-риск.

#### *Реакции, свързани с инфузията*

Приложението на MabThera се асоциира с реакции, свързани с инфузията (IRRs), които може да се дължат на освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Преди всяка инфузия на MabThera винаги трябва да се прилага премедикация, включваща аналгетик/антипиретик и антихистамин. При ревматоиден артрит, преди всяка инфузия на MabThera трябва също да бъде приложена премедикация с глюкокортикостероиди, за да се намали честотата и тежестта на IRRs (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

При пациенти с ревматоиден артрит при постмаркетинговото приложение са съобщени тежки IRRs с фатален изход. При ревматоиден артрит, повечето събития, свързани с инфузията, съобщавани по време на клиничните изпитвания, са леки до умерени по тежест. Най-честите симптоми са алергични реакции, напр. главоболие, сърбеж, дразнене на гърлото, зачервяване на кожата, обрив, уртикария, хипертония и пирексия. Обикновено, процентът пациенти, получили реакция към инфузията, е по-висок след първата инфузия отколкото след втората инфузия във всеки курс на лечение. Честотата на IRR намалява при последващите курсове (вж. точка 4.8). Съобщените реакции обикновено са обратими при намаляване на скоростта или при прекъсване на инфузията на MabThera и след прилагане на антипиретици, антихистамини и понякога кислород, разтвор на натриев хлорид интравенозно или бронходилататори и глюкокортикостероиди при необходимост. Пациентите с предшествващи сърдечни състояния и тези, които преди са имали кардио-пулмонални нежелани реакции, трябва да се проследяват внимателно. В зависимост от тежестта на IRR и необходимите интервенции, приложението на MabThera трябва да се преустанови временно или постоянно. В повечето случаи инфузията може да се възобнови при намаление на скоростта с 50% (напр. от 100 mg на час до 50 mg на час), когато симптомите са отзвучали напълно.

По време на приложение на MabThera трябва да се разполага с лекарствени продукти за лечение на реакциите на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюкокортикостероиди.

Няма данни за безопасността на MabThera при пациенти с умерено тежка сърдечна недостатъчност (клас III по NYHA) или тежко, неконтролирано сърдечносъдово заболяване. При пациенти, лекувани с MabThera, е наблюдавана проява на предшествващи исхемични сърдечни състояния, станали симптоматични, като ангина пекторис, както и предсърдно трептене и мъждене. Поради това, при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване и тези, които преди са имали кардио-пулмонални нежелани реакции, преди лечение с MabThera, трябва да се прецени рискът от сърдечносъдови усложнения, дължащи се на реакция към инфузията, като пациентите се проследяват внимателно по време на приложението. Тъй като по време на инфузия с MabThera може да възникне хипотония, трябва да се има предвид спиране на антихипертензивното лечение 12 часа преди инфузията с MabThera.

IRRs при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит са подобни на тези, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8).

#### *Сърдечни нарушения*

При пациенти, лекувани с MabThera, са наблюдавани стенокардия, сърдечни аритмии, напр. предсърдно трептене и мъждене, сърдечна недостатъчност и/или миокарден инфаркт. Поради това, пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се проследяват внимателно (вж. “Реакции, свързани с инфузията” по-горе).

#### *Инфекции*

Въз основа на механизма на действие на MabThera и като се знае, че В-клетките играят важна роля в поддържането на нормален имунен отговор, пациентите може да са изложени на повишен риск от инфекция след лечение с MabThera (вж. точка 5.1). По време на лечение с MabThera може да се появят сериозни инфекции, включително с фатален изход (вж. точка 4.8). MabThera не трябва да се прилага при пациенти с активна, тежка инфекция (напр. туберкулоза, сепсис и опортюнистични инфекции, вж. точка 4.3) или при силно имунокомпрометирани пациенти (напр. когато нивата на CD4 или CD8 са много ниски). Лекарите трябва внимателно да преценяват употребата на MabThera при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи състояния, които може допълнително да предразположат пациентите към сериозна инфекция, напр. хипогамаглобулинемия (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се определят нивата на имуноглобулините, преди да се започне лечение с MabThera.

Пациентите, съобщаващи за признаци и симптоми на инфекция след лечение с MabThera, трябва веднага да се прегледат и да се лекуват подходящо. Преди да се приложи последващ курс на лечение с MabThera, пациентите трябва да се оценяват повторно за наличие на потенциален риск от инфекции.

Има съобщения за много редки случаи на фатална прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) след употреба на MabThera за лечение на ревматоиден артрит и автоимунни заболявания, включително системен лупус еритематозус (СЛЕ) и васкулит.

#### *Инфекции с хепатит В*

Има съобщения за случаи на реактивиране на хепатит В, включително такива с фатален изход, при пациенти с ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, получаващи MabThera.

При всички пациенти трябва да се извършва скрининг за вируса на хепатит В (HBV) преди започване на лечение с MabThera. Като минимум това трябва да включва HBsAg – статус и HBcAb – статус. Те могат да се допълнят с други подходящи маркери според местните указания. Пациентите с активен хепатит В не трябва да бъдат лекувани с MabThera. Пациентите



с положителни серологични изследвания за хепатит В (или HBsAg или HBcAg) трябва да се консултират със специалисти по чернодробни заболявания преди започване на лечението и трябва да се проследяват и лекуват като се спазват местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатит В.

#### *Късна неутропения*

Броят на неутрофилите в кръвта трябва да се измерва преди всеки курс на лечение с MabThera, редовно до 6 месеца след прекъсване на лечението и при поява на признаци или симптоми на инфекция (вж. точка 4.8).

#### *Кожни реакции*

Има съобщения за тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

#### *Имунизация*

Лекарите трябва да се осведомяват за ваксинационния статус на пациента и да следват съвременните указания за имунизирани преди лечение с MabThera. Ваксинацията трябва да завърши най-малко 4 седмици преди първото приложение на MabThera.

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след лечение с MabThera не е изследвана. Поради това, ваксинирането с живи вирусни ваксини не се препоръчва по време на терапия с MabThera или докато периферните В клетки са намалени.

Пациентите, лекувани с MabThera, може да получават убити ваксини. Степента на повлияване към убитите ваксини, обаче, може да бъде намалена. В едно рандомизирано изпитване, пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с MabThera и метотрексат, са имали сравнима степен на повлияване към тетанус антиген (39% спрямо 42%), понижен отговор към пневмококова полизахаридна ваксина (43% спрямо 82% към най-малко 2 серотипа пневмококови антитела) и към КЛН неоантиген (47% спрямо 93%), когато са прилагани 6 месеца след MabThera в сравнение с пациенти, получаващи само метотрексат. Ако се налага ваксиниране с убита ваксина по време на лечение с MabThera, то трябва да завърши най-малко 4 седмици преди началото на новия курс с MabThera.

Целият опит с многократно лечение с MabThera при ревматоиден артрит в продължение на една година показва, че процентът пациенти с положителни титри на антитела срещу *S. pneumoniae*, грип, заушка, рубеола, варицела и тетанусов токсикоид обикновено е бил подобен на изходния процент.

#### *Едновременна/последователна употреба на други болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) при ревматоиден артрит*

Едновременната употреба на MabThera и антиревматични лечения, освен предвидените в показанието и дозировката за ревматоиден артрит, не се препоръчва.

Има ограничени данни от клиничните изпитвания за пълна оценка на безопасността от последваща употреба на други БМАРЛ (включително инхибитори на TNF и други биологични средства) след лечение с MabThera (вж. точка 4.5). Наличните данни показват, че честотата на клинично значими инфекции е непроменена, когато се прилагат такива видове лечение при пациенти, лекувани преди това с MabThera, но пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци на инфекция, ако биологични средства и/или БМАРЛ се използват след терапия с MabThera.

#### *Злокачествени заболявания*

Имуномодулиращите лекарства може да увеличат риска от злокачествено заболяване. Въз основа на ограничения опит с MabThera при пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.8),

настоящите данни не изглежда да показват повишен риск от злокачествено заболяване. Засега обаче не може да се изключи възможен риск от развитие на солидни тумори.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Досега има ограничени данни за вероятните лекарствени взаимодействия на MabThera.

При пациенти с ХЛЛ едновременното приложение на MabThera изглежда няма ефект върху фармакокинетиката на флударабин или циклофосфамид. Освен това, няма видим ефект на флударабин и циклофосфамид върху фармакокинетиката на MabThera.

Едновременното приложение с метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на MabThera при пациенти с ревматоиден артрит.

Пациенти с титър на човешки анти-миши антитела или човешки анти-химерни антитела (НАМА/НАСА) може да развият алергични реакции или реакции на свръхчувствителност при прилагане на други моноклонални антитела с диагностична или терапевтична цел.

При пациенти с ревматоиден артрит, 283 пациенти са получили последваща терапия с биологично БМАРЛ след MabThera. При тези пациенти, честотата на клинично значима инфекция по време на лечение с MabThera е била 6,01 на 100 пациентогодини в сравнение с 4,97 на 100 пациентогодини след лечение с биологично БМАРЛ.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Контрацепция при мъже и жени

Поради продължителното време на задържане на ритуксимаб при пациенти с намален брой В клетки, жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 12 месеца след лечението с MabThera.

##### Бременност

Известно е, че IgG имуноглобулините преминават плацентарната бариера. Нивата на В-клетките при новородени, след експозиция на MabThera при майката, не са изследвани в клинични изпитвания. Няма достатъчно и добре контролирани данни от проучвания при бременни жени, има съобщения обаче за преходно изчерпване на В-клетките и лимфоцитопения при някои кърмачета, родени от майки с експозиция на MabThera по време на бременността. Подобни ефекти са наблюдавани в проучванията при животни (вж. точка 5.3). Поради тези причини MabThera не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза не надвишава потенциалния риск.

##### Кърмене

Не е известно дали ритуксимаб се екскретира с кърмата при човека. Независимо от това, тъй като майчините IgG се екскретират в кърмата и ритуксимаб се открива в млякото на маймуни с лактация, жените не трябва да кърмят докато се лекуват с MabThera и в продължение на 12 месеца след лечение с MabThera.

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритуксимаб върху репродуктивните органи.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на MabThera върху способността за шофиране и работа с машини, независимо че данните за фармакологичната активност и нежеланите реакции, съобщени до момента предполагат, че MabThera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Опит с неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на MabThera при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия се основава на данни от пациенти от клинични изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение. Тези пациенти са лекувани или с монотерапия с MabThera (като въвеждащо лечение или като поддържащо лечение след въвеждащо лечение) или в комбинация с химиотерапия.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, получаващи MabThera, са IRRs, които възникват при повечето пациенти по време на първата инфузия. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е под 1% след осем дози MabThera.

Инфекциозни събития (предимно бактериални и вирусни) възникват при приблизително 30-55% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с НХЛ и при 30-50% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с ХЛЛ.

Най-често съобщаваните или наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции са:

- IRRs (включително синдром на освобождаване на цитокини, синдром на туморен лизис), вижте точка 4.4.
- Инфекции, вижте точка 4.4.
- Сърдечносъдови събития, вижте точка 4.4.

Другите съобщени сериозни НЛР включват реактивиране на хепатит В и ПМЛ (вж. точка 4.4.)

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на НЛР, съобщени при приложение на MabThera самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежелани реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Според честотата се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

НЛР, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение и за които честотата не може да бъде определена, са изброени като такива „с неизвестна честота”.

**Таблица 1 НЛР, съобщени при клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти със заболяване НХЛ и ХЛЛ, лекувани с монотерапия/поддържаща терапия с MabThera или в комбинация с химиотерапия**

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	Бактериални инфекции, вирусни инфекции, + бронхит	Сепсис, + пневмония, + фебрилна инфекция, + херпес зостер, + инфекция на дихателните пътища, микотични инфекции, инфекции с неизвестна етиология, + остър бронхит, + синусит, хепатит В <sup>1</sup>		Сериозна вирусна инфекция <sup>2</sup> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	ПМЛ	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Неутропения, левкопения, + фебрилна неутропения, + тромбоцитопения	Анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения	Нарушения на коагулацията, апластична анемия, хемолитична анемия, лимфаденопатия		Преходно повишение на серумните нива на IgM <sup>3</sup>	Късна неутропения <sup>3</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	Реакции, свързани с инфузията <sup>4</sup> , ангиоедем	Свръхчувствителност		Анафилаксия	Синдром на туморен лизис, синдром на освобождаване на цитокини <sup>4</sup> , серумна болест	Свързана с инфузията, остра обратима тромбоцитопения <sup>4</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Хипергликемия, намаление на телното, периферен оток, оток на лицето, увеличение на LDH, хипокалциемия				
<b>Психични нарушения</b>			Депресия, нервност			
<b>Нарушения на нервната система</b>		Парестезия, хипоестезия, агитация, безсъние, вазодилатация, замайване, тревожност	Дизгеузия		Периферна невропатия, парализа на лицеви нерв <sup>5</sup>	Краниална невропатия, загуба на друга сетивност <sup>5</sup>
<b>Нарушения на очите</b>		Нарушения на слъзоотделянето, конюнктивит			Тежко увреждане на зрението <sup>5</sup>	
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>		Шум в ушите, болка в ушите				Загуба на слуха <sup>5</sup>

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения		+Миокарден инфаркт <sup>4 и 6</sup> , аритмия, +предсърдно мъждене, тахикардия, +сърдечно нарушение	+Левокамерна недостатъчност, +надкамерна тахикардия, +камерна тахикардия, +стенокардия, +миокардна исхемия, брадикардия	Тежки сърдечни нарушения <sup>4 и 6</sup>	Сърдечна недостатъчност <sup>4 и 6</sup>	
Съдови нарушения		Хипертония, ортостатична хипотония, хипотония			Васкулит (предимно кожен), левкоцитокластичен васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазм <sup>4</sup> , респираторно заболяване, болка в гърдите, диспнея, засилена кашлица, ринит	Астма, облитериращ бронхиолит, белодробно нарушение, хипоксия	Интерстициална белодробна болест <sup>7</sup>	Дихателна недостатъчност <sup>4</sup>	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане, диария, коремна болка, дисфагия, стоматит, запек, диспепсия, анорексия, дразнене в гърлото	Раздуване на корема		Перфорация на стомашно-чревния тракт <sup>7</sup>	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, +алопеция	Уртикария, изпотяване, нощно изпотяване, +нарушение на кожата			Тежки булозни кожни реакции, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Leyll) <sup>7</sup>	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения		Хипертонус, миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в шията, болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Бъбречна недостатъчност <sup>4</sup>	

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет, студени тръпки, астения, главоболие	Туморна болка, зачервяване на кожата, неразположение, простуден синдром, <sup>+</sup> умора, <sup>+</sup> треперене, <sup>+</sup> мултиорганна недостатъчност <sup>4</sup>	Болка на мястото на инфузия			
Изследвания	Понижени нива на IgG					

За всеки термин, честотата се основава на реакции от всички степени (от леки до тежки), с изключение на термините, отбелязани с "+", при които честотата се основава само на тежките реакции ( $\geq$  от степен 3 по критериите за обща токсичност на NCI). Съобщава се само най-високата честота, наблюдавана в изпитванията.

<sup>1</sup> включва реактивиране и първични инфекции; честотата се основава на схема на лечение R-FC при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.

<sup>2</sup> вижте и раздел „Инфекции” по-долу.

<sup>3</sup> вижте и раздел „Хематологични нежелани реакции” по-долу.

<sup>4</sup> вижте и раздел „Реакции, свързани с инфузията” по-долу. Рядко се съобщават случаи с фатален изход.

<sup>5</sup> признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след приключване на терапията с MabThera.

<sup>6</sup> наблюдавани главно при пациенти с предшествващи сърдечни състояния и/или кардиотоксична химиотерапия и са свързани предимно с IRRs.

<sup>7</sup> включва случаи с фатален изход.

Следните термини се съобщават като нежелани събития по време на клиничните изпитвания, но са съобщавани с подобна или по-ниска честота в рамената с MabThera в сравнение с контролните рамена: хематотоксичност, неутропенична инфекция, инфекция на пикочните пътища, сензорно нарушение, пирексия.

Признаци и симптоми, предполагащи IRR, се съобщават при над 50% от пациентите при клиничните изпитвания, като се наблюдават предимно по време на първата инфузия, обикновено през първите един до два часа. Тези симптоми включват главно: фебрилитет, студени тръпки и ригор. Други симптоми включват: зачервяване на кожата, ангиоедем, бронхоспазъм, повръщане, гадене, уртикария/обрив, умора, главоболие, дразнене в гърлото, ринит, сърбеж, болка, тахикардия, хипертония, хипотония, диспнея, диспепсия, астения и признаци на синдром на туморен лизис. Тежки IRRs (като бронхоспазъм, хипотония), възникват при до 12% от случаите. Други реакции, съобщавани в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно мъждене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения. Обостряне на предхождащи сърдечни заболявания като ангина пекторис или застойна сърдечна недостатъчност, или тежки сърдечни нарушения (сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, предсърдно мъждене), белодробен оток, мултиорганна недостатъчност, синдром на туморен лизис, синдром на освобождаване на цитокини, бъбречна недостатъчност и дихателна недостатъчност се съобщават по-рядко или са с неизвестна честота. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е <1% при пациентите към осмия цикъл на лечение с MabThera или съдържащо MabThera.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Инфекции*

MabThera предизвиква изчерпване на В-клетките при около 70 -80% от пациентите, но се свързва с намаляване на серумните имуноглобулини само при малък брой пациенти.

Локализирани кандидозни инфекции, както и херпес зостер, се съобщават с по-висока честота в рамото на лечение, включващо MabThera, при рандомизирани проучвания. Тежки инфекции се съобщават при около 4% от пациентите, лекувани самостоятелно с MabThera. По-висока обща честота на инфекции, включително инфекции степен 3 или 4, е наблюдавана по време на

поддържащо лечение с MabThera до 2 години, в сравнение с групата на наблюдение. Няма кумулативна токсичност по отношение на инфекциите, които се съобщават по време на 2-годишния период на лечение. Освен това, по време на лечение с MabThera се съобщават и други сериозни вирусни инфекции - нововъзникнали, повторно активирани или обострени, някои от които фатални. Повечето от пациентите са получавали MabThera в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Пример за тези сериозни вирусни инфекции са инфекциите, причинени от херпесните вируси (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus и Herpes Simplex Virus), JC вирус (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)) и вируса на хепатит С. По време на клиничните изпитвания се съобщават също случаи на фатална ПМЛ след прогресия на заболяването и повторно лечение. Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В, повечето от които при пациенти, получаващи MabThera в комбинация с цитотоксична химиотерапия. При пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ, честотата на инфекция с хепатит В степен 3/4 (реактивиране и първична инфекция) е 2% при R-FC спрямо 0% FC. Наблюдавана е прогресия на сарком на Kaposi при пациенти с предшестваш сарком на Kaposi с експозиция на MabThera. Тези случаи са възникнали при неодобрен показания и повечето от пациентите са били HIV положителни.

#### *Хематологични нежелани реакции*

При клинични изпитвания с монотерапия с MabThera в продължение на 4 седмици при малка част от пациентите са наблюдавани хематологични отклонения, които обикновено са били леки и обратими. Съобщава се за тежка неутропения (степен 3/4) при 4,2%, анемия при 1,1% и тромбоцитопения при 1,7% от пациентите. По време на поддържащата терапия с MabThera в продължение на до 2 години, левкопения (5% спрямо 2%, степен 3/4) и неутропения (10% спрямо 4%, степен 3/4) се съобщават с по-висока честота в сравнение с рамото на наблюдение. Честотата на тромбоцитопенията е била ниска (<1%, степен 3/4) и не са наблюдавани разлики между рамената на лечение. В хода на лечението при проучвания с MabThera в комбинация с химиотерапия, левкопения степен 3/4 (R-CHOP 88% спрямо CHOP 79%, R-FC 23% спрямо FC 12%), неутропения (R-CVP 24% спрямо CVP 14%; R-CHOP 97% спрямо CHOP 88%, R-FC 30% спрямо FC 19% при нелекувана преди това ХЛЛ), панцитопения (R-FC 3% спрямо FC 1% при нелекувана преди това ХЛЛ) обикновено се съобщават с по-висока честота, отколкото само при химиотерапия. По-високата честота на неутропения при пациенти, лекувани с MabThera и химиотерапия, обаче, не е свързана с по-висока честота на инфекции и инфестации в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. Проучвания при нелекувана преди това и рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ са установили, че в 25% от пациентите, лекувани с R-FC неутропенията е била продължителна (определена като неутрофилен брой под  $1 \times 10^9/l$  между 24 и 42 ден след последната доза) или е възниквала с късно начало (определена като неутрофилен брой под  $1 \times 10^9/l$  след 42 ден след последната доза при пациенти без предшестваща продължителна неутропения или които са се възстановили преди 42 ден) след лечение с MabThera плюс FC. Не се съобщават разлики в честотата на анемия. Има съобщения за случаи на късна неутропения, възникнала след повече от четири седмици след последната инфузия на MabThera. В проучването при лечение от първа линия на ХЛЛ, пациентите в стадий С по Binet са получили повече нежелани събития в рамото с R-FC, в сравнение с рамото с FC (R-FC 83% спрямо FC 71%). В проучването с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ се съобщава за тромбоцитопения степен 3/4 при 11% от пациентите в групата с R-FC в сравнение с 9% от пациентите в групата с FC.

При проучванията с MabThera при пациенти с макроглобулинемия на Waldenstrom е наблюдавано преходно увеличение на серумните нива на IgM след началото на лечението, което може да е свързано с хипервискозитет и свързани с него симптоми. Преходното увеличение на IgM обикновено се връща поне към изходното ниво до 4 месеца.

#### *Сърдечносъдови нежелани реакции*

Сърдечносъдови реакции по време на клиничните изпитвания с монотерапия с MabThera се съобщават при 18,8% от пациентите, като най-често съобщаваните събития са хипотония и хипертония. Съобщават се случаи на аритмия степен 3 или 4 (включително камерна и надкамерна тахикардия) и ангина пекторис по време на инфузията. По време на поддържащата

терапия, честотата на сърдечни нарушения степен 3/4 е сравнима при пациентите, лекувани с MabThera, и пациентите на наблюдение. Сърдечните събития се съобщават като сериозни нежелани събития (включително предсърдно мъждене, миокарден инфаркт, левокамерна недостатъчност, миокардна исхемия) при 3% от пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с до <1% от пациентите на наблюдение. При проучванията, оценяващи MabThera в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечни аритмии степен 3 и 4, предимно надкамерни аритмии, като тахикардия и предсърдно мъждене/трептене, е по-висока в R-СНОР групата (14 пациенти, 6,9%) в сравнение с СНОР групата (3 пациенти, 1,5%). Всички тези аритмии са възникнали или във връзка с инфузията на MabThera, или са били свързани с предразполагащи състояния като фебрилитет, инфекция, остър миокарден инфаркт или предшестващо респираторно или сърдечносъдово заболяване. Не е наблюдавана разлика между групата с R-СНОР и с СНОР по отношение на честотата на други сърдечни събития степен 3 и 4, включително сърдечна недостатъчност, миокардно заболяване и прояви на исхемична болест на сърцето. При ХЛЛ общата честота на сърдечните нарушения от степен 3 или 4 е била ниска и в проучването при лечение от първа линия (4% R-FC, 3% FC), и в проучването с рецидивиращо/рефрактерно заболяване (4% R-FC, 4% FC).

#### *Дихателна система*

Има съобщения за случаи на интерстициална белодробна болест, някои от които завършили фатално.

#### *Неврологични нарушения*

По време на периода на лечение (фаза на индукционно лечение, състояща се от R-СНОР за най-много осем цикъла), четирима пациенти (2%), лекувани с R-СНОР, всички със сърдечносъдови рискови фактори, са получили тромбоемболични мозъчно-съдови инциденти по време на първия цикъл на лечение. Не е имало разлика между групите на лечение по отношение на честотата на другите тромбоемболични събития. Напротив, трима пациенти (1,5%) в групата с СНОР са получили мозъчно-съдови събития, като всички са възникнали в периода на проследяване. При ХЛЛ общата честота на нарушенията на нервната система от степен 3 или 4 е била ниска и в проучването при лечение от първа линия (4% R-FC, 4% FC), и в проучването с рецидивиращо/рефрактерно заболяване (3% R-FC, 3% FC).

Съобщават се случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променен психичен статус, със или без свързана хипертония. Поставянето на диагноза PRES/RPLS изисква потвърждение с образна диагностика на мозъка. При съобщените случаи са съществували известни рискови фактори за PRES/RPLS, включително съпътстващи заболявания на пациентите, хипертония, имunosупресивна терапия и/или химиотерапия.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Перфорация на стомашно-чревния тракт, в някои случаи водеща до смърт, е наблюдавана при пациенти, получаващи MabThera при лечение на неходжкинов лимфом. В повечето от тези случаи MabThera е прилаган с химиотерапия.

#### *Нива на IgG*

При клиничните изпитвания, оценяващи поддържащото лечение с MabThera при рецидивиращо/рефрактерен фоликуларен лимфом, медианата на нивата на IgG е била под долната граница на нормата (ДГН) (<7 g/l) след въвеждащо лечение, както в групата на наблюдение, така и в групата на MabThera. В групата на наблюдение медианата на нивата на IgG след това се е повишила над ДГН, но е останала непроменена в групата на MabThera. Процентът на пациентите с нива на IgG под ДГН е бил около 60% в групата на MabThera през 2-годишния период на лечение, докато в групата на наблюдение е намалял (36% след 2 години).

При педиатрични пациенти, лекувани с MabThera, са наблюдавани малък брой спонтанни и описани в литературата случаи, на хипогамаглобулинемия, някои от които тежки или



изискващи дълготрайна заместителна терапия с имуноглобулин. Последствията от продължителното изчерпване на В-клетките при педиатрични пациенти не са известни.

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

#### *Субпопулации пациенти - монотерапия с MabThera*

Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години)

Честотата на НЛР от всякаква степен и НЛР степен 3/4 е подобна при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти ( $<65$  години).

#### *Масивно заболяване*

Наблюдавана е по-висока честота на НЛР степен 3/4 при пациенти с масивно заболяване отколкото при пациенти без масивно заболяване (25,6% спрямо 15,4%). Честотата на НЛР от всякаква степен е подобна в тези две групи.

#### *Повторно лечение*

Процентът на пациентите, съобщаващи НЛР по време на повторни курсове на лечение с MabThera, е подобен на процента пациенти, съобщаващи НЛР при първоначалната експозиция (за всички степени и НЛР със степен 3/4).

#### *Субпопулации пациенти – комбинирана терапия с MabThera*

Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години)

Честотата на нежелани събития от страна на кръвта и лимфната система степен 3/4 е по-висока при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти ( $<65$  години) с нелекувана преди това или рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.

#### *Опит с ревматоиден артрит*

#### *Обобщение на профила на безопасност*

Общият профил на безопасност на MabThera при ревматоиден артрит се основава на данни от пациентите от клиничните изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение.

Профилът на безопасност на MabThera при пациенти с тежък ревматоиден артрит (РА) е обобщен в разделите по-долу. По време на клиничните изпитвания повече от 3 100 пациенти са получили най-малко един курс на лечение и са проследени в продължение на период от 6 месеца до над 5 години; приблизително 2 400 пациенти са получили два или повече курса на лечение, като над 1000 са преминали 5 или повече курса. Информацията за безопасност, събрана по време на постмаркетинговия опит, отразява очаквания профил на нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитвания с MabThera (вж. точка 4.4).

Пациентите са получили 2 x 1000 mg MabThera, разделени от интервал от две седмици, добавен към метотрексат (10-25 mg седмично). Инфузиите с MabThera са прилагани след интравенозна инфузия на 100 mg метилпреднизолон; пациентите са получавали също и преднизон перорално в продължение на 15 дни.

#### *Табличен списък на нежеланите реакции*

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2. По честота са определени като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), и много редки ( $<1/10000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Най-честите нежелани реакции, за които се счита, че са свързани с приемането на MabThera, са IRRs. Общата честота на IRRs по време на клиничните изпитвания е 23% при първата

инфузия, като намалява при последващите инфузии. Сериозните IRRs са нечести (при 0,5% от пациентите) и са наблюдавани предимно по време на началния курс. Освен нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания на MabThera при пациенти с РА, по време на постмаркетинговия период се съобщава за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.4) и реакция, подобна на серумна болест.

**Таблица 2 Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания или на постмаркетинговото наблюдение, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит, получаващи MabThera**

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<b>Инфекции и инфестации</b>	Инфекция на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища	Бронхит, синусит, гастроентерит, tinea pedis,			ПМЛ, реактивиране на хепатит В
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Неутропения <sup>1</sup>		Късна неутропения <sup>2</sup>	Реакция, подобна на серумна болест
<b>Сърдечни нарушения</b>				Ангина пекторис, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт	Предсърдно трептене
<b>Нарушения на имунната система</b>	<sup>3</sup> Реакции, свързани с инфузията (хипертония, гадене, обрив, пирексия, сърбеж, уртикария, деазнене в гърлото, горещи вълни, хипотония, ринит, ригор, тахикардия, умора, орофарингеална болка, периферен оток, еритем)		<sup>3</sup> Реакции, свързани с инфузията (генерализиран оток, бронхоспазъм, хрипове, оток на ларинкса, ангионевротичен оток, генерализиран сърбеж, анафилаксия, анафилактоидна реакция)		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>					
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Хиперхолестеролемия			
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие	Парестезия, мигрена, замаяване и ишиас			

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алопеция			Токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell, синдром на Stevens-Johnson <sup>5</sup> )
Психични нарушения		Депресия, тревожност			
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия, диария, гастро-езофагеален рефлукс, разязвявания на устата, болка в горните отдели на корема			
Нарушения на мускулно-скелетната система		Артралгия/ мускулно-скелетна болка, остеоартрит, бурсит			
Изследвания	Понижени нива на IgM <sup>4</sup>	Понижени нива на IgG <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Честотата е получена от лабораторните стойности, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване по време на клиничните изпитвания.

<sup>2</sup> Честотата е получена от постмаркетингови данни.

<sup>3</sup> Реакции, възникнали по време на или до 24 часа от инфузията. Вижте също реакции, свързани с инфузията по-долу. IRRs може да възникнат в резултат на свръхчувствителност и/или може да се дължат на механизма на действие.

<sup>4</sup> Включва наблюдения, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване.

<sup>5</sup> Включва случаи с фатален изход

### Многократни курсове

Многократните курсове на лечение са свързани с профил на НЛР, подобен на наблюдавания след първата експозиция. Честотата на всички НЛР след първата експозиция на MabThera е най-висока през първите 6 месеца и намалява след това. Те включват предимно IRRs (най-чести през първия курс на лечение), обостряне на РА и инфекции, като всички те са най-чести през първите 6 месеца на лечение.

### Реакции, свързани с инфузията

Най-честите НЛР след получаване на MabThera по време на клиничните изпитвания са IRRs (вж. Таблица 2). При 3189 пациенти, лекувани с MabThera, 1 135 (36%) са получили поне една IRR, а 733/3 189 (23%) от пациентите са получили IRR след първата инфузия на първата експозиция на MabThera. Честотата на IRRs намалява при всички последващи инфузии. По време на клиничните изпитвания под 1% (17/3 189) от пациентите са получили сериозна IRR. При клиничните изпитвания не са наблюдавани IRRs CTC степен 4 и не са отбелязани смъртни случаи, дължащи се на IRRs. Процентът на събития CTC степен 3 и на IRRs, водещи до оттегляне от изпитването, намаляват с курсовете и са редки след курс 3 и след това. Премедикацията с интравенозен глюкокортикостероид значимо намалява честотата и тежестта на IRRs (вж. точки 4.2 и 4.4). При постмаркетингови условия се съобщават тежки IRRs с фатален изход.

В едно изпитване за оценка на безопасността на по-бързата инфузия на MabThera при пациенти с ревматоиден артрит, на пациентите с умерен до тежък активен РА, които не са получили сериозна IRR по време на или до 24 часа след първата изпитвана инфузия, е било позволено да получат 2-часова интравенозна инфузия на MabThera. Пациентите с анамнеза за сериозна реакция, свързана с инфузията към биологична терапия за РА, са били изключени от участие в изпитването. Честотата, видът и тежестта на IRRs са в съответствие с тези, наблюдавани в миналото. Не са наблюдавани сериозни IRRs.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Инфекции*

Общата честота на инфекции е приблизително 94 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани с MabThera. Инфекциите са предимно леки до умерени и включват главно инфекции на горните дихателни пътища и на пикочните пътища. Честотата на инфекциите, които са сериозни или изискват i.v. приложение на антибиотик, е предимно 4 на 100 пациентогодини. Честотата на сериозните инфекции не показва значимо повишение след многократни курсове на MabThera. По време на клиничните изпитвания се съобщава за инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония) с подобна честота в рамената с MabThera в сравнение с контролните рамена.

Съобщават се случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия с фатален изход след употреба на MabThera за лечение на автоимунни заболявания. Те включват ревматоиден артрит и автоимунни заболявания, които не са включени в одобрените показания, включително системен лупус еритематозус (СЛЕ) и васкулит.

Съобщават се случаи на реактивиране на хепатит В при пациенти с неходжкинов лимфом, получаващи MabThera в комбинация с цитотоксична химиотерапия (вж. неходжкинов лимфом). Реактивиране на инфекция с хепатит В се съобщава също много рядко при пациенти с ревматоиден артрит, които получават MabThera (вж. точка 4.4).

### *Сърдечносъдови нежелани реакции*

Сериозни сърдечни реакции се съобщават с честота от 1,3 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с 1,3 на 100 пациентогодини при пациентите с плацебо. Процентът пациенти със сърдечни нежелани реакции (всички или сериозни) не се увеличава при многократни курсове.

### *Неврологични събития*

Има съобщения за случаи на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на постериорна обратима енцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променено психическо състояние, със или без свързана хипертензия. Диагнозата PRES/RPLS налага потвърждение с образна диагностика на мозъка. Съобщените случаи са свързани с признати рискови фактори за PRES/RPLS, включващи основното заболяване на пациента, хипертензия, терапия с имunosупресори и/или химиотерапия.

### *Неутропения*

При лечение с MabThera са наблюдавани събития на неутропения, повечето от които са преходни и леки или умерени по тежест. Неутропения може да възникне няколко месеца след приложението на MabThera (вж. точка 4.4).

По време на плацебо-контролираните периоди на клиничните изпитвания, 0,94% (13/1 382) от пациентите, лекувани с MabThera и 0,27% (2/731) от пациентите на плацебо са развили тежка неутропения.

Неутропенични събития, включително тежка и персистираща неутропения с късно начало, се съобщават рядко при постмаркетингови условия, някои от които са били свързани с фатални инфекции.

### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

#### *Лабораторни отклонения*

При пациенти с РА, лекувани с MabThera е наблюдавана хипогамаглобулинемия (IgG или IgM под долната граница на нормата). Не се наблюдава повишена честота на общи инфекции или сериозни инфекции след развитието на ниски нива на IgG или IgM (вж. точка 4.4).

При педиатрични пациенти, лекувани с MabThera, са наблюдавани малък брой случаи на хипогамаглобулинемия, спонтанни и от литературни източници, които в някои случаи са били тежки и са изисквали продължителна заместителна терапия с имуноглобулини. Последствията от продължителното изчерпване на В-клетките при педиатрични пациенти не са известни.

#### Опит с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

В клиничното изпитване при грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, 99 пациенти са лекувани с MabThera (375 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично в продължение на 4 седмици) и глюкокортикоиди (вж. точка 5.1).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР, изброени в Таблица 3 са всички нежелани събития, които са настъпили с честота  $\geq 5\%$  в групата на MabThera.

**Таблица 3** Нежелани лекарствени реакции, които са настъпили на 6-ия месец при  $\geq$  5% от пациентите, получаващи MabThera и с по-висока честота, отколкото в групата на сравнителния продукт в основното изпитване.

<b>Система на организма Нежелано събитие</b>	<b>Ритуксимаб (n=99)</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Тромбоцитопения	7%
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Диария	18%
Диспепсия	6%
Запек	5%
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Периферен оток	16%
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Синдром на освобождаване на цитокини	5%
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Инфекция на пикочните пътища	7%
Бронхит	5%
Herpes zoster	5%
Назофарингит	5%
<b>Изследвания</b>	
Намален хемоглобин	6%
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Хиперкалиемия	5%
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Мускулни спазми	18%
Артралгия	15%
Болка в гърба	10%
Мускулна слабост	5%
Мускулно-скелетна болка	5%
Болка в крайниците	5%
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Замайване	10%
Тремор	10%
<b>Психични нарушения</b>	
Безсъние	14%
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Кашлица	12%
Диспнея	11%
Епистаксис	11%
Назална конгестия	6%
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Акне	7%
<b>Съдови нарушения</b>	
Хипертония	12%
Зачервяване на лицето	5%

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Реакции, свързани с инфузията:*

IRRs в клиничното изпитване при ГПА и МПА се определят като всяко нежелано събитие, настъпило до 24 часа от инфузията, което изследователите считат за свързано с инфузията, в популацията за изследване на безопасността. Деветдесет и девет пациенти са лекувани с MabThera и 12% са получили поне една IRR. Всички IRRs са били степен 1 или 2 според СТС. Най-честите IRRs включват синдром на освобождаване на цитокини, зачервяване на лицето, дразнене в гърлото и тремор. MabThera е прилаган в комбинация с глюкокортикоиди интравенозно, което може да намали честотата и тежестта на тези събития.

#### *Инфекции*

При 99-те пациенти на MabThera, общата честота на инфекции е приблизително 237 на 100 пациентогодини (95% CI 197-285) при първичната крайна точка на 6-ия месец. Инфекциите са предимно леки до умерени и се състоят главно от инфекции на горните дихателни пътища, herpes zoster и инфекции на пикочните пътища. Честотата на сериозни инфекции е приблизително 25 на 100 пациентогодини. Най-често съобщаваната сериозна инфекция в групата на MabThera е пневмония с честота от 4%.

#### *Злокачествени заболявания*

Честотата на злокачествени заболявания при пациентите, лекувани с MabThera в клиничното изпитване при грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит е 2,00 на 100 пациентогодини на общата дата на приключване на изпитването (когато последният пациент е завършил периода на проследяване). Въз основа на стандартизираните съотношения на честотата, честотата на злокачествените заболявания изглежда е подобна на тази, съобщена преди това при пациенти с ANCA-свързан васкулит.

#### *Сърдечно-съдови нежелани реакции*

Сърдечни събития са настъпили с честота приблизително 273 на 100 пациентогодини (95% CI 149-470) при първичната крайна точка на 6-ия месец. Честотата на сериозни сърдечни събития е 2,1 на 100 пациентогодини (95% CI 3-15). Най-често съобщаваните събития са тахикардия (4%) и предсърдно мъждене (3%) (вж. точка 4.4).

#### *Неврологични събития*

Има съобщения за случаи на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на постериорна обратима енцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променено психическо състояние, със или без свързана хипертензия. Диагнозата PRES/RPLS налага потвърждение с образна диагностика на мозъка. Съобщените случаи са свързани с признати рискови фактори за PRES/RPLS, включващи основното заболяване на пациента, хипертензия, терапия с имunosупресори и/или химиотерапия.

#### *Реактивиране на хепатит В*

Съобщава се за малък брой случаи на реактивиране на хепатит В, някои с фатален изход, при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, получаващи MabThera в постмаркетинговия период.

#### *Хипогамаглобулинемия*

Хипогамаглобулинемия (IgA, IgG или IgM под долната граница на нормата) е наблюдавана при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, лекувани с MabThera. На 6-ия месец в активно контролираното, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово изпитване за доказване на не по-малка ефективност, 27%, 58% и 51% от пациентите с нормални нива на имуноглобулини на изходно ниво в групата на MabThera са имали ниски стойности на IgA, IgG и IgM, в сравнение съответно с 25%, 50% и 46% в групата на циклофосфамид. Няма увеличение на честотата на общите инфекции или сериозните инфекции при пациенти с ниски IgA, IgG или IgM.

### *Неутропения*

При контролираното с активен сравнителен продукт, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово изпитване за доказване на не по-малка ефективност на MabThera при грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, 24% от пациентите в групата на MabThera (един курс) и 23% от пациентите в групата на циклофосфамид са получили неутропения от степен 3 според СТС, или по-голяма. Неутропенията не е свързана с наблюдавано повишение на инфекциите при пациентите, лекувани с MabThera, като цяло. Ефектът от прилагането на многократни курсове с MabThera върху появата на неутропения при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит не е проучван в клинични изпитвания.

### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

От клиничните изпитвания при хора е налице ограничен опит с дози, по-високи от одобрената доза на интравенозната лекарствена форма на MabThera. Най-високата интравенозна доза на MabThera, изпитвана при хора досега е 5 000 mg (2 250 mg/m<sup>2</sup>), изпитвана в проучване с повишаване на дозата при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия. Не са установени допълнителни сигнали по отношение на безопасността.

При пациентите, при които има предозиране, трябва да се извърши незабавно прекъсване на инфузията и трябва да се наблюдават внимателно.

При постмаркетингови условия се съобщават пет случая на предозиране на MabThera. В три случая не се съобщава за нежелано събитие. Двете съобщени нежелани събития са грипозни симптоми при доза 1,8 g ритуксимаб и фатална респираторна недостатъчност при доза 2 g ритуксимаб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01X C02

Ритуксимаб се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20 - негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В лимфоцити. Антигенът се експресира върху >95% от всички В-клетки при неходжкинови лимфоми.

CD20 се открива едновременно върху нормални и злокачествени В-клетки, но не и върху хемопоеични стволови клетки, про-В-клетки, нормални плазмоцити или други нормални тъкани. Този антиген не се интернализира при свързване с антитела и не се отделя от клетъчната повърхност. CD20 не циркулира в плазмата като свободен антиген и поради това не се конкурира за свързването с антитяло.



Областта (домейнът) Fab на ритуксимаб се свързва с CD20 антигена на В лимфоцитите, а Fc областта (домейнът) може да включи ефекторната функция на имунната система, като медиира В-клетъчното лизиране. Вероятните механизми на ефектор-медирано клетъчно лизиране включват комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), дължаща се на C1q свързване, и антияло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), медирана от един или повече от Fc $\gamma$  рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че свързването на ритуксимаб с CD 20 антигена върху В лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Броят на периферните В-клетки спада под нормата след завършването на първата доза на MabThera. При пациенти, лекувани за хематологично злокачествено заболяване, възстановяването на В-клетките започва в рамките на 6 месеца от лечението, и обикновено те се връщат към нормалните нива до 12 месеца след завършване на лечението, въпреки че при някои пациенти може да е необходимо повече време (медиана на времето за възстановяване 23 месеца за постиндукционна терапия). При пациенти с ревматоиден артрит е наблюдавано незабавно намаление на В-клетките в периферната кръв след две инфузии с 1000 mg MabThera, разделени през интервал от 14 дни. Броят на периферните В-клетки в кръвта започва да се повишава от 24-та седмица, като при повечето пациенти данни за нормализиране са установени към 40-та седмица, независимо дали MabThera се прилага като монотерапия или в комбинация с метотрексат. При малък процент от пациентите е наблюдавано продължително изчерпване на периферните В-клетки, което е продължило 2 години или повече след последната доза MabThera. При пациенти с грануломатоза и полиангиит или с микроскопски полиангиит, броят на В-клетките в периферна кръв намалява от <10 клетки/ $\mu$ l след двуседмични инфузии на ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> и остава на същото ниво при по-голямата част от пациентите до 6-ия месец. Повечето от пациентите (81%) са показали признаци на връщане към брой на В-клетките >10 клетки/ $\mu$ l до 12-ия месец и повишаване до 87% от пациентите до 18-ия месец.

#### Клиничен опит при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

##### Фоликуларен лимфом

##### *Монотерапия*

Начално лечение, един път седмично с 4 дози

В пилотното изпитване, 166 пациенти с рецидивирал или рефрактерен на химиотерапия нискостепенен или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Общата степен на повлияване (ORR) в популацията “intent-to-treat” (ITT) е била 48% (CI<sub>95%</sub> 41%-56%) с 6% честота на пълно повлияване (CR) и 42% на частично повлияване (PR). Предвижданата медиана на времето до прогресия (TTP) на заболяването при отговорилите пациенти е било 13,0 месеца. При анализ на подгрупите, ORR е била по-висока при пациенти с IWF с хистологични подтипове В, С и D в сравнение с IWF подтип А (58% срещу 12%), по-висока при пациенти, при които най-голямата лезия е била < 5 cm срещу > 7 cm в най-големия си диаметър (53% срещу 38%) и по-висока при пациенти с рецидив, чувствителен на химиотерапия, в сравнение с резистентните на химиотерапия пациенти (определен като продължителност на повлияване < 3 месеца) (50% срещу 22%). ORR при пациенти, лекувани преди това с автоложна трансплантация на костен мозък (АТКМ), е била 78% в сравнение с 43% при пациенти без АТКМ. Възрастта, полът, клиничният стадий на лимфома, началната диагноза, наличието или отсъствието на масивно заболяване, нормалните или високи стойности на LDH и наличието на екстранодално заболяване не са повлияли статистически значимо (точен тест на Fisher) повлияването от MabThera. Отбелязана е статистически значима корелация между степента на повлияване и засягането на костния мозък. Отговорили са 40% от пациентите със засягане на костния мозък в сравнение с 59% от пациентите без засягане на костния мозък (p = 0,0186). Тази находка не се поддържа от стъпаловидния логистичен регресионен анализ, при който следните фактори са идентифицирани като прогностични: хистологичен тип, позитивен резултат за bcl-2 на изходно ниво, резистентност към последната химиотерапия и масивно заболяване.

Начално лечение, един път седмично, с 8 дози

В едно многоцентрово изпитване с едно рамо, 37 пациенти с рецидив или с резистентност към химиотерапия, с НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, за осем дози. ORR е 57% (95% доверителен интервал (CI); 41% - 73%; CR 14%, PR 43%) с предвиждана медиана на времето до прогресия на заболяването при отговорилите пациенти 19,4 месеца (граница от 5,3 до 38,9 месеца).

Начално лечение, масивно заболяване, веднъж седмично, 4 дози

Според обобщените данни от 3 клинични изпитвания при 39 пациенти с рецидив или с резистентност към химиотерапия, с масивно заболяване (единична лезия  $\geq$  10 cm в диаметър), с НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, в продължение на 4 седмици. ORR е 36% (CI 95% 21% - 51%; CR 3%, PR 33%) с медиана на времето до прогресия на заболяването при отговорилите пациенти 9,6 месеца (граница от 4,5 до 26,8 месеца).

Повторно лечение, веднъж седмично, 4 дози

В едно многоцентрово изпитване с едно рамо, 58 пациенти с рецидив или с резистентен към химиотерапия НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ, които са постигнали обективно клинично повлияване при предишен курс с MabThera, са лекувани повторно с 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, в продължение на четири седмици. Трима от пациентите са получили два курса на MabThera преди включването им и по този начин по време на проучването са получили трети курс на лечение. Двама пациенти са повторно лекувани два пъти по време на изпитването. За 60 повторни лечения по време на изпитването ORR е 38% (CI<sub>95%</sub> 26% - 51%; 10% CR, 28% PR) с предвиждана медиана на времето до прогресия на заболяването при повлияните се пациенти от 17,8 месеца (граница от 5,4 до 26,6). Сравнението с времето до прогресия на заболяването, достигнато след предшестващия курс на лечение с MabThera, е благоприятно (12,4 месеца).

#### *Начално лечение в комбинация с химиотерапия*

В едно открито рандомизирано изпитване, общо 322 нелекувани преди това пациенти с фоликуларен лимфом са били рандомизирани да получават CVP химиотерапия (циклофосфамид 750 mg/m<sup>2</sup>, винкрестин 1,4 mg/m<sup>2</sup> до максимум 2 mg на ден 1-ви и преднизолон 40 mg/m<sup>2</sup> дневно в дните от 1-ви до 5-ти) през 3 седмици в продължение на 8 цикъла или 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera в комбинация с CVP (R-CVP). MabThera е прилаган през първия ден от всеки цикъл на лечение. Общо 321 пациенти (162 с R-CVP, 159 с CVP) са получили лечение и са анализирани за ефикасност на лечението. Медианата на периода на проследяване на пациентите е била 53 месеца. R-CVP е довела до значително по-голяма полза в сравнение с CVP по отношение на първичните крайни точки, времето до неуспех на лечението (27 месеца срещу 6,6 месеца,  $p < 0,0001$ , логаритмично трансформиран ренков тест). Процентът на пациенти с туморен отговор (CR, CRu., PR) е значително по-висок ( $p < 0,0001$  Chi-Square тест) в групата с R-CVP (80,9%) в сравнение с групата с CVP (57,2%). Лечението с R-CVP значимо е удължило времето до прогресия на заболяването или смърт в сравнение с CVP, съответно 33,6 месеца и 14,7 месеца ( $p < 0,0001$ , логаритмично трансформиран ренков тест). Медианата на продължителността на повлияване е 37,7 месеца в групата с R-CVP и 13,5 месеца в групата с CVP ( $p < 0,0001$ , логаритмично трансформиран ренков тест).

Между групите на лечение има значима клинична разлика по отношение на общата преживяемост ( $p = 0,029$ , логаритмично трансформиран ренков тест стратифициран по център): степента на преживяемост на 53-ия месец е 80,9% при пациентите в групата на R-CVP в сравнение със 71,1% при пациентите в групата на CVP.

Резултатите от три други рандомизирани изпитвания, които използват MabThera в комбинация с химиотерапевтични схеми, различни от CVP (CHOP, MCP, CHVP/интерферон- $\alpha$ ), са показали

също значимо подобрене в степента на повлияване, показателите, зависими от времето и общата преживяемост. Основните резултати от всичките четири проучвания са обобщени в Таблица 4.

**Таблица 4** Обобщение на основните резултати от четири рандомизирани проучвания фаза III, оценяващи ползата от MabThera при различни химиотерапевтични схеми при фоликуларен лимфом

Проучване	Лечение, n	Медиана на периода на проследяване, месеци	Обща степен на повлияване (ОСП),%	CR, %	Медиана на TTF/PFS/ EFS месеци	Степен на OS, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Медиана на TTP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 месеца 71,1 80,9 p = 0,029
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Медиана на TTF: 2,6 години Не е достигнато p < 0,001	18 месеца 90 95 p = 0,016
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Медиана на PFS: 28,8 Не е достигнато p < 0,0001	48 месеца 74 87 p = 0,0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Медиана на EFS: 36 Не е достигнато p < 0,0001	42 месеца 84 91 p = 0,029

EFS – Преживяемост без събития

TTP – Време до прогресия или смърт

PFS – Преживяемост без прогресия

TTF – Време до неуспех на лечението

OS степен – Степен на преживяемост по време на анализа

#### *Поддържаща терапия*

#### *Нелекуван фоликуларен лимфом*

В едно проспективно, открито, международно, многоцентрово изпитване фаза III 1193 пациенти с нелекуван авансирал фоликуларен лимфом са получили индукционна терапия с R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) или R-FCM (n = 44) според избора на изследователите. Общо 1078 от пациентите са се повлияли от индукционната терапия, от които 1018 са рандомизирани за поддържащо лечение с MabThera (n = 505) или за наблюдение (n = 513). Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните характеристики и статуса на заболяването. Поддържащото лечение с MabThera се състои от еднократна инфузия на MabThera с 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, прилагана през 2 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

След 25 месеца медиана на времето на наблюдение от рандомизирането поддържащата терапия с MabThera е довела до клинично и статистически значимо подобрене на първичната крайна точка, оценена от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) в сравнение с наблюдението при пациентите с нелекуван дотогава фоликуларен лимфом (Таблица 5).

Значима полза от поддържащото лечение с MabThera е наблюдавана също и при вторичните крайни точки – преживяемост без събития (EFS), време до следващото антилимфомно лечение

(TNLT), време до следващата химиотерапия (TNCT) и обща степен на повлияване (ORR) (Таблица 5). Резултатите от първичния анализ се потвърждават при по-продължително проследяване (медиана на времето на наблюдение: 48 месеца и 73 месеца) и актуализираните резултати са добавени към Таблица 5, за да се покаже сравнението между периодите на проследяване от 25, 48 и 73 месеца месеца.

**Таблица 5 Поддържаща фаза: преглед на резултатите за ефикасност на MabThera срещу наблюдение след медиана на времето на наблюдение 73 месеца (в сравнение с резултатите от първичния анализ, основаващ се на медиана на времето на наблюдение 25 месеца и актуализиран анализ, основаващ се на медиана на времето на наблюдение 48 месеца)**

	Наблюдение N = 513	MabThera N = 505	Log-Rank p-стойност	Намаление на риска
<b>Първична ефикасност</b>				
PFS (медиана)	48,5 месеца [48,4 месеца] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	42% [45%] (50%)
<b>Вторична ефикасност</b>				
EFS (медиана)	48,4 месеца [47,6 месеца] (37,8 месеца)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (медиана)	NR [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (медиана)	71,0 месеца [60,2 месеца] (NR)	NR [NR] (NR)	0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (медиана)	85,1 месеца [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
ORR*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001# [<0,0001#] (< 0,0001)	OR=2,43 [OR=2,43] (OR = 2,33)
Пълно повлияване (CR/CRu) честота*	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [66,8%] (66,8%)	<0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	OR=2,43 [OR=2,34] (OR = 2,21)

\*В края на поддържащото лечение/наблюдение; # p стойности от хи квадрат тест.

Главните стойности отговарят на медиана на времето на наблюдение 73 месеца, стойностите в скобите, които са в наклонен шрифт, отговарят на медиана на времето на наблюдение 48 месеца, а стойностите в скобите отговарят на медиана на времето на наблюдение 25 месеца (първичен анализ). PFS: преживяемост без прогресия; EFS: преживяемост без събития; OS: обща преживяемост; TNLT: време до следващото антилимфомно лечение; TNCT: време до следващата химиотерапия; ORR: честота на общо повлияване; NR: Не се достига към момента на прекратяване на клиничното изпитване; OR: съотношение на шансовете.

Поддържащото лечение с MabThera дава сходна полза във всички предварително определени подгрупи: пол (мъже, жени), възраст (< 60 години, ≥ 60 години), FLIPI скор (<= 1, 2 или >= 3), индукционна терапия (R-CHOP, R-CVP или R-FCM) и независимо от качеството на отговора към индукционното лечение (CR, CRu или PR). Изследователските анализи на ползата от поддържащото лечение показват по-слабо изразен ефект при пациенти в старческа възраст (>70 години), обаче размерът на извадката е малък.

## Рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом

В едно проспективно, отворено, международно, многоцентрово изпитване фаза III 465 пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом са рандомизирани като първа стъпка във въвеждаща терапия с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; n = 231) или MabThera плюс СНОР (R-СНОР, n = 234). Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните характеристики и статуса на заболяването. Общо 334 пациенти, постигнали пълна или частична ремисия след въвеждащата терапия, са рандомизирани във втората стъпка за поддържащо лечение с MabThera (n = 167) или за наблюдение (n = 167). Поддържащата терапия с MabThera се състои от еднократна инфузия на MabThera в доза 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложена през 3 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

Крайният анализ на ефикасността включва всички пациенти, рандомизирани в двете части на проучването. След медиана на времето на наблюдение от 31 месеца, при пациентите, рандомизирани във въвеждащата фаза, R-СНОР значимо е подобрил изхода на пациентите с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом в сравнение с СНОР (вж. таблица 6).

**Таблица 6 Въвеждаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефикасността на СНОР срещу R-СНОР (31 месеца медиана на времето на наблюдение)**

	СНОР	R-СНОР	p-стойност	Намаление на риска <sup>1)</sup>
<b>Първична ефикасност</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74%	87%	0,0003	Na
CR <sup>2)</sup>	16%	29%	0,0005	Na
PR <sup>2)</sup>	58%	58%	0,9449	Na

<sup>1)</sup> Оценките са изчислени с коефициенти на риск.

<sup>2)</sup> Последното туморно повлияване, оценено от изследвателя. "Първичният" статистически тест за "повлияване" е trend тест на CR срещу PR срещу липса на отговор (p < 0,0001)

Съкращения: NA, няма данни; ORR: обща степен на повлияване; CR: пълно повлияване; PR: частично повлияване.

При пациентите, рандомизирани в поддържащата фаза на клиничното изпитване, медианата на времето за наблюдение е 28 месеца от рандомизирането за поддръжане. Поддържащото лечение с MabThera е довело до клинично и статистически значимо подобрене на първичния краен критерий, PFS, (време от рандомизирането в поддържащата фаза до рецидив, прогресия на заболяването или смърт) в сравнение с пациентите само за наблюдение (p < 0,0001 логаритмично трансформиран ренков тест). Медианата на PFS е 42,2 месеца в рамото с поддържащо лечение с MabThera в сравнение с 14,3 месеца в рамото за наблюдение. Като се използва сох регресионен анализ, рискът от прогресия на заболяването или смърт е намален с 61% с поддържащата терапия с MabThera в сравнение с групата за наблюдение (95% CI; 45% - 72%). Изчислените степени без прогресия по Kaplan-Meier на 12-ти месец са 78% в групата с поддържащо лечение с MabThera срещу 57% в групата за наблюдение. Анализът на общата преживяемост потвърждава значителната полза от поддържащата терапия с MabThera пред групата за наблюдение (p = 0,0039 логаритмично трансформиран ренков тест). Поддържащото лечение с MabThera намалява риска от смърт с 56% (95% CI; 22%-75%).

**Таблица 7 Поддържаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефикасността на MabThera срещу наблюдение (28 месеца медиана на времето на наблюдение)**

Показател за ефикасност	Оценка по Kaplan-Meier медиана на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	Наблюдение (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Обща преживяемост	NR	NR	0,0039	56%
Време до лечение на нов лимфом	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Преживяемост без заболяване <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
Анализ на подгрупите PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR, не е достигнато; <sup>a</sup>: приложимо само при пациенти, достигащи CR

Ползата от поддържащото лечение с MabThera се потвърждава при всички анализирани подгрупи, независимо от схемата на въвеждане (CHOP или R-CHOP) или от качеството на повлияване на въвеждащото лечение (CR или PR) (таблица 7). Поддържащата терапия с MabThera значително удължава медианата на PFS при пациенти, отговарящи на въвеждащо лечение с CHOP (медиана на PFS 37,5 месеца срещу 11,6 месеца,  $p < 0,0001$ ), както и при отговарящите на въвеждане с R-CHOP (медиана на PFS 51,9 месеца срещу 22,1 месеца,  $p = 0,0071$ ). Въпреки че подгрупите са били малки, поддържащата терапия с MabThera осигурява значителна полза по отношение на общата преживяемост както при пациентите, отговарящи на CHOP, така и при пациентите, отговарящи на R-CHOP, макар че е необходимо по-продължително проследяване, за да се потвърди това наблюдение.

#### Дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом

В едно рандомизирано отворено изпитване общо 399 пациенти в старческа възраст (на възраст от 60 до 80 години) с дифузен В-едроклетъчен лимфом, нелекувани преди това, са получили стандартна CHOP химиотерапия (циклофосфамид  $750 \text{ mg/m}^2$ , доксорубин  $50 \text{ mg/m}^2$ , винкристин  $1,4 \text{ mg/m}^2$  до максимална доза  $2 \text{ mg}$  на ден 1-ви и преднизолон  $40 \text{ mg/m}^2$  дневно в дните 1-ви - 5-ти) през 3 седмици за осем цикъла или MabThera  $375 \text{ mg/m}^2$  плюс CHOP (R-CHOP). MabThera е прилаган на ден първи от цикъла на лечението.

Крайният анализ на ефикасността включва всички рандомизирани пациенти (197 CHOP, 202 R-CHOP), а медианата на времето на проследяване е приблизително 31 месеца. Двете групи на лечение са били добре балансирани на изходно ниво по отношение на характеристиките и

статуса на заболяването. Крайният анализ потвърждава, че лечението с R-СНОР е свързано с клинически и статистически значимо подобрене на продължителността на преживяемостта без събития (първичен показател за ефикасност, където събития са били смърт, рецидив или прогресия на лимфома или въвеждане на ново антилимфомно лечение) ( $p = 0,0001$ ). Изчислената медиана на продължителност на преживяемостта без събития по Kaplan-Meier е 35 месеца в рамото с R-СНОР в сравнение с 13 месеца в рамото с СНОР, което представлява намаление на риска с 41%. На 24-ти месец изчислената обща преживяемост е 68,2% в рамото с R-СНОР в сравнение с 57,4% в рамото с СНОР. Последващият анализ на продължителността на общата преживяемост, направен при медиана на продължителността на проследяване от 60 месеца, е потвърдил ползата от лечението с R-СНОР в сравнение с СНОР ( $p = 0,0071$ ), представляваща намаление на риска с 32%.

Анализът на всички вторични показатели (степен на повлияване, преживяемост без прогресия, преживяемост без заболяване, продължителност на повлияване) потвърждава ефекта от лечението с R-СНОР в сравнение с СНОР. Степента на пълно повлияване след цикъл 8 е 76,2% в групата с R-СНОР и 62,4% в групата с СНОР ( $p=0,0028$ ). Рискът от прогресия на заболяването е намален с 46%, а рискът от рецидив – с 51%.

Във всички подгрупи пациенти (пол, възраст, IPI, коригирана по възраст, степен по Ann Arbor, ECOG,  $\beta$ 2-микроглобулин, LDH, албумин, В-симптоми, масивно заболяване, екстранодални локализации, засягане на костния мозък) съотношението на риска за преживяемост без събития и обща преживяемост (R-СНОР в сравнение с СНОР) е под 0,83 и 0,95 съответно. Лечението с R-СНОР е свързано с подобрене на изхода както при пациентите с висок риск, така и при тези с нисък риск според IPI, коригирана по възраст.

#### *Клинико-лабораторни данни*

При 67 пациенти, изследвани за човешки анти-миши антитела (НАМА), не се наблюдава отговор. От 356 пациенти, изследвани за НАСА, положителни са били 1,1% (4 пациенти).

#### *Хронична лимфоцитна левкемия*

В две отворени рандомизирани изпитвания общо 817 нелекувани преди това пациенти и 552 пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ са рандомизирани да получат FC химиотерапия (флударабин 25 mg/m<sup>2</sup>, циклофосфамид 250 mg/m<sup>2</sup>, дни 1-ви-3-ти) през 4 седмици в продължение на 6 цикъла или MabThera в комбинация с FC (R-FC). MabThera е прилаган в доза 375 mg/m<sup>2</sup> през първия цикъл един ден преди химиотерапията и в доза 500 mg/m<sup>2</sup> в ден 1-ви на всеки следващ терапевтичен цикъл. Пациентите са изключвани от проучването при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ, ако преди това са били лекувани с моноклонални антитела или ако са рефрактерни към флударабин или някой нуклеозиден аналог (определено като неуспех за достигане на частична ремисия в продължение най-малко на 6 месеца). Общо 810 пациенти (403 R-FC, 407 FC) в проучването за лечение от първа линия (Таблица 8а и Таблица 8б) и 552 пациенти (276 R-FC, 276 FC) в проучването при рецидивиращо/рефрактерно заболяване (Таблица 9) са анализирани за ефикасност.

В проучването за лечение от първа линия, след време на наблюдение с медиана от 48,1 месеца, медианата на преживяемост без прогресия е 55 месеца в R-FC групата и 33 месеца в FC групата ( $p < 0,0001$ , log-rank тест). Анализите на общата преживяемост продължават да показват значима полза на лечението с R-FC в сравнение със самостоятелното приложение на химиотерапия с FC ( $p = 0,0319$ , log-rank тест) (Таблица 8а). Ползата по отношение на преживяемост без прогресия се наблюдава при повечето подгрупи пациенти, анализирани според риска на заболяването на изходно ниво (т.е. стадии А-С по Binet) (Таблица 8б).

**Таблица 8а** Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия  
Преглед на резултатите за ефикасност при MabThera плюс FC спрямо FC  
самостоятелно - 48,1 месеца медиана на времето на наблюдение

Показател за ефикасност	Оценка по Kaplan-Meier на медианата на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Обща преживяемост	NR	NR	0,0319	27%
Преживяемост без събитие	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Степен на повлияване (CR, nPR или PR)	72,6%	85,8%	< 0,0001	n.a.
Честота на CR	16,9%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Продължителност на повлияване*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Преживяемост без заболяване (DFS)**	48,9.	60,3	0,0520	31%
Време до ново лечение	47,2	69,7	< 0,0001	42%

Степен на повлияване и честота на CR, анализирани с помощта на Chi-square тест. NR: не е достигнато; n.a. неприложимо

\*: приложимо само при пациенти, достигащи CR, nPR, PR

\*\* : приложимо само при пациенти, достигащи CR;

**Таблица 8б** Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия  
Коефициенти на риска за преживяемост без прогресия според стадия по Binet (ITT) –48,1 месеца медиана на времето на наблюдение

Преживяемост без прогресия (PFS)	Брой пациенти		Коефициент на риск (95% CI)	p-стойност (Wald тест, некоригиран)
	FC	R-FC		
Стадий А по Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Стадий В по Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Стадий С по Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Доверителен интервал

В проучването при рецидивиращо/рефрактерно заболяване медианата на преживяемост без прогресия (първична крайна точка) е 30,6 месеца в групата с R-FC и 20,6 месеца в групата с FC (p = 0,0002, log-rank тест). Ползата по отношение на PFS е наблюдавана при почти всички подгрупи пациенти, анализирани според риска на заболяването на изходно ниво. Съобщава се за леко, но незначително подобрение в общата преживяемост в рамото с R-FC в сравнение с рамото с FC.



**Таблица 9** Лечение на рецидивираща/рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия – преглед на резултатите по отношение на ефикасността на MabThera плюс FC спрямо самостоятелно приложение на FC (25,3 месеца медиана на времето на наблюдение)

Показател за ефикасност	Оценка по Kaplan-Meier на медианата на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Обща преживяемост	51,9	NR	0,2874	17%
Преживяемост без събитие	19,3	28,7	0,0002	36%
Степен на повлияване (CR, nPR или PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Честота на CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Продължителност на повлияване *	27,6	39,6	0,0252	31%
Преживяемост без заболяване (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Време до ново лечение на ХЛЛ	34,2	NR	0,0024	35%

Степен на повлияване и честота на CR, анализирани с помощта на Хи квадрат тест.

\*: приложимо само при пациенти, достигащи CR, nPR, PR; NR: не е достигнато n.a. неприложимо

\*\* : приложимо само при пациенти, достигащи CR;

Резултатите от другите поддържащи проучвания, прилагащи MabThera в комбинация с други химиотерапевтични схеми (включващи СНОР, FCM, PC, РСМ, бендамустин и кладрибин) за лечение на нелекувани преди това пациенти и/или пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ, също показват висока обща степен на повлияване с полза по отношение на честотата на PFS, въпреки че се отбелязва умерено по-висока токсичност (особено миелотоксичност). Тези проучвания подкрепят употребата на MabThera с всички видове химиотерапия.

Данни от приблизително 180 пациенти, лекувани преди това с MabThera, показват клинична полза (включително CR) и подкрепят повторно лечение с MabThera.

#### Педиатрична популация

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MabThera във всички подгрупи на педиатричната популация при фоликуларен лимфом и хронична лимфоцитна левкемия. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

#### Клиничен опит при ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на MabThera за облекчаване на симптомите и признаците на ревматоиден артрит при пациенти, които не се повлияват достатъчно от инхибитори на TNF, са доказани в едно пилотно рандомизирано, контролирано, двойно-сляпо многоцентрово изпитване (Изпитване 1).

Изпитване 1 оценява 517 пациенти с неадекватен отговор или непоносимост към един или повече видове лечение с инхибитор на TNF. Пациентите, подходящи за изпитването, са имали активен ревматоиден артрит, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR). MabThera е прилаган под формата на две интравенозни

инфузии през интервал от 15 дни. Пациентите са получавали 2 x 1000 mg интравенозни инфузии с MabThera или плацебо в комбинация с MTX. Всички пациенти са получавали едновременно 60 mg преднизон перорално на 2-7 ден и 30 mg на дни 8-14 след първата инфузия. Първичната крайна точка е процентът пациенти, които достигат повлияване ACR20 на 24-та седмица. Пациентите са проследявани след 24-та седмица за дългосрочни крайни критерии, включително рентгенографско изследване на 56-та седмица и на 104-та седмица. През това време 81% от пациентите от първоначалната група с плацебо са получили MabThera между 24-та и 56-та седмици в условията на отворено продължение на протокола на клиничното изпитване.

Изпитванията на MabThera при пациенти с ранен артрит (пациенти без предшестващо лечение с метотрексат и пациенти с недостатъчен отговор към метотрексат, но все още нелекувани с TNF-алфа инхибитори) са достигнали своите първични крайни точки. MabThera не е показан при тези пациенти, тъй като няма достатъчно данни за безопасност при продължително лечение с MabThera, особено по отношение на риска от развитие на злокачествени заболявания и ПМЛ.

#### *Резултати по отношение на активността на заболяването*

MabThera в комбинация с метотрексат значително увеличава относителния дял пациенти, достигащи поне 20% подобрене на ACR скор, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (Таблица 10). Във всички проучвания по време на разработване на продукта, ползата от лечението за пациентите е била сходна, независимо от възрастта, пола, телесната повърхност, расата, броя на предишните лечения или статуса на заболяването.

Клинично и статистически значимо подобрене е установено също и при всички индивидуални компоненти на ACR повлияване (брой на болезнени и подути стави, обща оценка на пациенти и лекар, скор на индекса на инвалидизиране (HAQ), оценка на болката и C-реактивни протеини (mg/dl).

**Таблица 10 Клиничен отговор на първична крайна точка при изпитване 1 (ITT популация)**

	Изход†	Плацебо+MTX	MabThera +MTX (2 x 1000 mg)
Изпитване 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) <sup>***</sup>
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) <sup>***</sup>
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) <sup>***</sup>
	EULAR отговор (добър/умерен)	44 (22%)	193 (65%) <sup>***</sup>
	Средна промяна на DAS	-0,34	-1.83 <sup>***</sup>

† Изход след 24 седмици

Значима разлика от плацебо + MTX при първична времева точка: \*\*\*p ≤ 0,0001

Пациентите, лекувани с MabThera в комбинация с метотрексат, са имали значително по-голямо намаление на скор за активност на заболяването (DAS28) в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (Таблица 9). Аналогично, във всички проучвания добър до умерен отговор според Европейската лига срещу ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) е постигнат при значително повече пациенти, лекувани с MabThera и метотрексат, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (Таблица 10).

#### *Рентгенографски отговор*

Структурните ставни увреждания са оценявани рентгенографски, като са изразени чрез промените в модифицирания Total Sharp скор (mTSS) и неговите компоненти – скор за ерозия и за стесняване на ставното пространство.

При изпитване 1, проведено при пациенти с неадекватно повлияване или непоносимост към едно или повече лечения с инхибитори на TNF и получавали MabThera в комбинация с метотрексат, са показали значително по-слабо рентгенографско прогресиране в сравнение с пациентите, които са получавали първоначално само метотрексат. От пациентите, лекувани първоначално само с метотрексат, 81% са получили MabThera като допълнително лечение между седмици 16-та 24-та или като продължение на клиничното изпитване преди 56-та седмица. По-голям процент от пациентите, получавали първоначално лечение с MabThera/MTX, също не са имали прогресия на ерозивните процеси за 56 седмици (Таблица 11).

**Таблица 11 Рентгенографски резултати след 1 година (mITT популация)**

	Плацебо+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
<b>Изпитване 1</b>	(n = 184)	(n = 273)
Средна промяна от изходно ниво		
Модифициран Общ скор на Sharp	2,30	1,01*
Скор за ерозия	1,32	0,60*
Скор за стесняване на ставното пространство	0,98	0,41**
Процент пациенти без рентгенографски промени	46%	53% NS
Процент пациенти без промени	52%	60% NS

150 пациенти, първоначално рандомизирани за получаване на плацебо + MTX в Изпитване 1, са получили поне един курс от RTX + MTX до една година

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001. Съкращение: NS, незначимо

Инхибирането на скоростта на прогресивно ставно увреждане е наблюдавано също продължително време. Рентгенографското изследване след 2 години при изпитване 1 показва значимо забавена прогресия на структурните ставни увреждания при пациенти, получавачи MabThera в комбинация с метотрексат, в сравнение със самостоятелното приложение на метотрексат, както и значимо по-висок процент пациенти без прогресия на ставното увреждане за период от 2 години.

*Резултати по отношение на физическата функция и качеството на живот*

Значително намаление на индекса на инвалидизиране (HAQ-DI) и скората за умора (FACIT-Fatigue) при пациенти, лекувани с MabThera, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат. Процентът на пациентите, лекувани с MabThera, с минимална клинически значима разлика (MCID) в HAQ-DI (определен като индивидуално намаление на общия скор от > 0,22) е също по-висок отколкото при болните, получавали само метотрексат (Таблица 12).

Значимото подобрене на качеството на живот, свързано със здравето, се доказва и със значимото подобрене на скората за физическо здраве (PHS) и скората за психическо здраве (MHS) при SF-36. Освен това, значимо по-висок процент пациенти са постигнали MCIDs за тези скорове (Таблица 12).

**Таблица 12 Резултати от физическата функция и качеството на живот на седмица 24 при изпитване 1**

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

† Резултати след 24 седмици

Значима разлика от плацебо в първостепенната времева точка: \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p \leq 0,0001$   
MCID HAQ-DI  $\geq 0,22$ , MCID SF-36 PHS  $> 5,42$ , MCID SF-36 MHS  $> 6,33$ .

*Ефикасност при серопозитивни пациенти с автоантитела (RF и/или анти-CCP)*

Серопозитивни пациенти с ревматоиден фактор (RF) и/или анти-циклически цитрулиниран пептид (анти-CCP), лекувани с MabThera в комбинация с метотрексат, показват засилено повлияване в сравнение с пациенти, негативни за двата фактора.

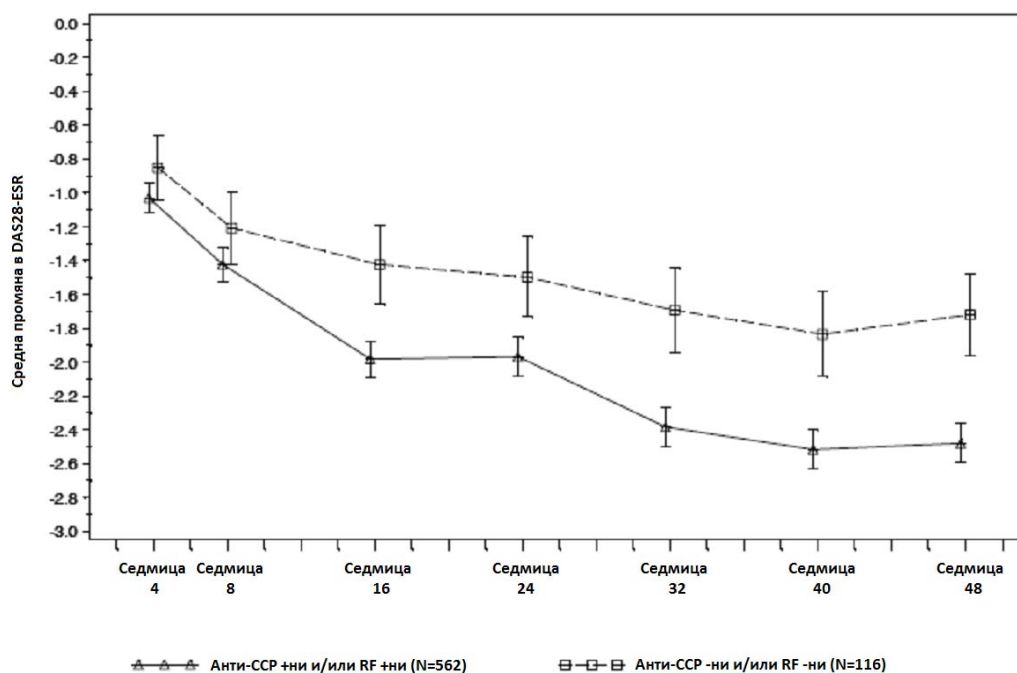
Резултатите от ефикасността при пациенти, лекувани с MabThera, са анализирани въз основа на статуса на автоантителата преди началото на лечението. На 24-та седмица при пациентите, серопозитивни за RF и/или анти-CCP в началото, съществува значимо по-висока вероятност от достигане на ACR20 и 50 в сравнение със серонегативните пациенти ( $p = 0,0312$  и  $p = 0,0096$ ) (Таблица 13). Тези находки се повтарят на 48-та седмица, когато серопозитивността по отношение на автоантителата също значимо повишава вероятността от достигане на ACR70. На 48-та седмица вероятността серопозитивните пациенти да достигнат ACR отговори е 2-3 пъти по-голяма в сравнение със серонегативните болни. Сероположителните пациенти са имали също значимо по-голямо намаление на DAS28-ESR в сравнение със сероотрицателните пациенти (Фигура 1).

**Таблица 13 Резюме на ефикасността според статуса на автоантителата на изходно ниво**

	24 Седмица		48 Седмица	
	Сероположителни (n = 514)	Сероотрицателни (n = 106)	Сероположителни (n = 506)	Сероотрицателни (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR отговор (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Средна промяна на DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Нивата на значимост са определени като \*  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p < 0,0001$ .

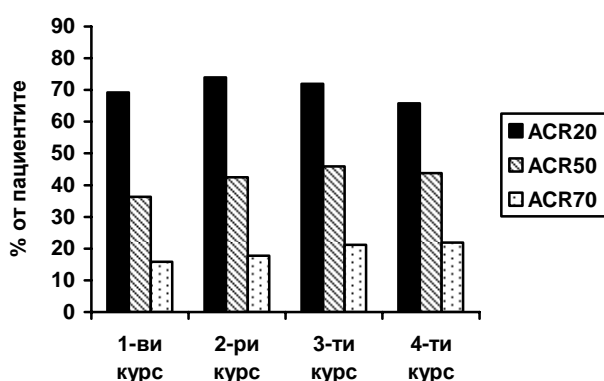
**Фигура 1: Промени от изходното ниво на DAS28-ESR според началния статус на автоантителата**



*Продължителна ефикасност при многократни курсове на терапия*

Лечението с MabThera в комбинация с метотрексат при многократни курсове води до продължително подобрение на клиничните признаци и симптоми на РА според ACR, DAS28-ESR и отговорите по EULAR, което се установява при всички изследвани популации пациенти (Фигура 2). Наблюдавано е продължително подобрение на физическата функция според точките за HAQ-DI и процента пациенти, постигнали MCID за HAQ-DI.

**Фигура 2: ACR отговори за 4 курса на лечение (24 седмици след всеки курс (за пациенти, за посещение) при пациенти с недостатъчно повлияване от инхибитори на TNF (n = 146)**



Клинико-лабораторни данни

Общо 392/3095 (12,7%) пациенти с ревматоиден артрит са показали положителен резултат за НАСА при клиничните изпитвания след лечение с MabThera. Появата на НАСА при повечето пациенти не е свързана с клинично влошаване или с увеличен риск от реакции след последващи инфузии. Наличието на НАСА може да се свърже с влошаване на реакциите към инфузията или с алергичните реакции след втората инфузия на последващите курсове.

### Педиатрична популация

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ритуксимаб във всички подгрупи на педиатричната популация при аутоимунен артрит. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

### Клиничен опит при грануломатоза с полиангиит (грануломатоза на Wegener) и микроскопски полиангиит

Общо 197 пациенти на възраст 15 години или по-големи с тежка активна грануломатоза с полиангиит (75%) и микроскопски полиангиит (24%) са включени и лекувани в контролирано с активен сравнителен продукт, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано многоцентрово изпитване за доказване на не по-малка ефективност.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на циклофосфамид перорално дневно (2 mg/kg на ден) в продължение на 3-6 месеца или MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>) веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Всички пациенти в рамките на циклофосфамид са получавали поддържаща терапия с азатиоприн по време на проследяването. Пациентите в двете рамена са получавали 1000 mg пулсово интравенозно (i.v.) метилпреднизолон (или друг глюкокортикоид в еквивалентна доза) дневно за 1 до 3 дни, последвано от преднизон перорално (1 mg/kg на ден, не повече от 80 mg на ден). Намалването на дозата на преднизон трябва да е завършило до 6 месеца от началото на лечението в изпитването.

Основният критерий за резултат е постигане на пълна ремисия на 6-ия месец, определена като 0 точки според Бирмингамския скор за активност на васкулита при грануломатоза на Wegener (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis - BVAS/WG) и спиране на терапията с глюкокортикоид. Предварително определената граница за не по-малка ефективност за разлика в лечението е 20%. Клиничното изпитване показва не по-малка ефективност на MabThera в сравнение с циклофосфамид по отношение на пълна ремисия (complete remission - CR) на 6-ия месец (Таблица 14).

Ефикасност е наблюдавана както при пациенти с новодиагностицирано заболяване, така и при пациенти с рецидивиращо заболяване (Таблица 15).

**Таблица 14** Процент на пациентите, постигнали пълна ремисия на 6-ия месец (популация Intent-to-treat\*)

	MabThera (n = 99)	Циклофосфамид (n = 98)	Разлика в лечението (MabThera - циклофосфамид)
Степен	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% <sup>б</sup> CI (-3,2%, 24,3%) <sup>а</sup>
– CI = доверителен интервал. * Вменяване на най-лошия случай <sup>а</sup> Доказана е не по-малка ефективност, тъй като долната граница (- 3.2%) е по-висока от предварително определената граница за не по-малка ефективност (- 20%). <sup>б</sup> Доверителният интервал от 95,1% отразява допълнително 0,001 алфа от междинния анализ на ефикасността.			

**Таблица 15 Пълна ремисия на 6-ия месец според статуса на заболяването**

	<b>MabThera</b>	<b>Циклофосфамид</b>	<b>Разлика (CI 95%)</b>
<b>Всички пациенти</b>	n=99	n=98	
<b>Новодиагностицирани</b>	n=48	n=48	
<b>Рецидивиращи</b>	n=51	n=50	
<b>Пълна ремисия</b>			
<b>Всички пациенти</b>	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
<b>Новодиагностицирани</b>	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
<b>Рецидивиращи</b>	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Прилага се вменияване на най-лошия случай за пациенти с липсващи данни

#### *Пълна ремисия на 12-ия и 18-ия месец*

В групата с MabThera, 48% от пациентите са постигнали CR на 12-ия месец, а 39% от пациентите са постигнали CR на 18-ия месец. При пациентите, лекувани с циклофосфамид (последвано от азатиоприн за поддържане на пълна ремисия), 39% от пациентите са постигнали CR на 12-ия месец, а 33% от пациентите са постигнали CR на 18-ия месец. От 12-ия месец до 18-ия месец са наблюдавани 8 случая на рецидив в групата на MabThera, в сравнение с четири в групата на циклофосфамид.

#### *Повторно лечение с MabThera*

Въз основа на оценка на изследователя, 15 пациенти са получили втори курс на терапия с MabThera за лечение на рецидив на активността на заболяването, настъпил между 6 и 18 месеца след първия курс на MabThera. Ограничените данни от настоящото изпитване не дават възможност да се направят заключения относно ефикасността на следващите курсове с MabThera при пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит.

Продължителната имunosупресивна терапия може да е особено подходяща при пациенти с риск от рецидиви (т.е. с анамнеза за ранни рецидиви и грануломатоза с полиангиит, или при пациенти с възстановяване на В-лимфоцитите в допълнение към PR3-ANCA при проследяването). Когато е постигната ремисия с MabThera, може да се обмисли продължителна имunosупресивна терапия за предотвратяване на рецидив. Ефикасността и безопасността на MabThera при поддържаща терапия не е установена.

#### *Лабораторна оценка*

Общо 23/99 (23%) от пациентите, лекувани с MabThera в клиничното изпитване, са били положителни за НАСА до 18-тия месец. Нито един от 99-те пациенти, лекувани с MabThera не е бил положителен при скрининга. Клиничното значение на образуването на НАСА при пациентите, лекувани с MabThera, не е ясно.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Неходжкинов лимфом

При един популационен фармакокинетичен анализ при 298 пациенти с НХЛ, които са получавали еднократно или многократно инфузия с MabThera като монотерапия или в комбинация с СНОР терапия (приложените дози на MabThera са варирали от 100 до 500 mg/m<sup>2</sup>), обичайните популационни изчисления на неспецифичния клирънс (CL<sub>1</sub>), специфичния клирънс (CL<sub>2</sub>), вероятно с приноса на В клетките или туморното натоварване, и обема на разпределение в централния компартимент (V<sub>1</sub>) показват съответно 0,14 l на ден, 0,59 l на ден и 2,7 l. Изчисленият медианен терминален елиминационен полуживот на MabThera е 22 дни (граница 6,1 до 52 дни). Изходният брой на CD19-позитивните клетки и размерът на измеримите туморни лезии допринасят за известна вариабилност на CL<sub>2</sub> на MabThera при данните от 161 пациенти, получавали 375 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия в продължение на 4

седмици. Пациентите с по-висок брой на CD19-позитивни клетки или туморни лезии са имали по-голям  $CL_2$ . След корекция за броя на CD19-позитивни клетки и размера на туморните лезии, обаче,  $CL_2$  остава голям компонент на интериндивидуална вариабилност.  $V_1$  варира според площта на телесната повърхност (ПТП) и СНОР терапията. Тази вариабилност на  $V_1$  (27,1% и 19,0%), зависи съответно от границите на ПТП (1,53 до 2,32 m<sup>2</sup>) и едновременно прилаганата СНОР терапия, е относително малка. Възрастта, полът и статусът на представяне по СЗО нямат ефект върху фармакокинетиката на MabThera. Този анализ показва, че коригирането на дозата на MabThera според някой от изследваните показатели не се очаква да доведе до значимо намаление на фармакокинетичната вариабилност.

MabThera, прилаган под формата на интравенозна инфузия в доза 375 mg/m<sup>2</sup> през интервал от една седмица в продължение на 4 дози при 203 пациенти с НХЛ, които не са лекувани с MabThera дотогава, води до средна  $C_{max}$  след четвъртата инфузия от 486 µg/ml (граница 77,5 до 996,6 µg/ml). Ритуксимаб се открива в серума на пациенти 3 – 6 месеца след края на последното лечение.

При приложението на MabThera в доза 375 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия през интервал от една седмица в продължение на 8 дози на 37 пациенти с НХЛ, средната  $C_{max}$  се увеличава след всяка последваща инфузия, като варира от средно 243 µg/ml (граница 16 – 582 µg/ml) след първата инфузия до 550 µg/ml (граница 171 – 1177 µg/ml) след осмата инфузия.

Фармакокинетичният профил на MabThera при прилагане на 6 инфузии по 375 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с 6 цикъла на СНОР химиотерапия е подобен на този, наблюдаван при самостоятелно приложение на MabThera.

#### Хронична лимфоцитна левкемия

MabThera е прилаган като интравенозна инфузия в доза 375 mg/m<sup>2</sup> при първия цикъл, увеличена на 500 mg/m<sup>2</sup> за всеки цикъл в продължение на 5 дози в комбинация с флударабин и циклофосфамид при пациенти с ХЛЛ. Средната  $C_{max}$  (N=15) е 408 µg/ml (граница 97 – 764 µg/ml) след петата инфузия с 500 mg/m<sup>2</sup>, а средният терминален полуживот е 32 дни (граница 14 – 62 дни).

#### Ревматоиден артрит

След две интравенозни инфузии на MabThera в доза 1000 mg, през две седмици, средният терминален полуживот е 20,8 дни (граница 8,58 до 35,9 дни), средният системен клирънс е 0,23 l дневно (граница 0,091 до 0,67 l дневно), а средният стационарен обем на разпределение е 4,6 l (граница 1,7 до 7,51 l). Популационният фармакокинетичен анализ на същите данни дава подобни средни стойности за системния клирънс и полуживота, 0,26 l дневно и 20,4 дни, съответно. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че ПТП и пола са най-значимите ковариати за обяснение на интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетичните показатели. След коригиране по отношение на ПТП, мъжете са имали по-голям обем на разпределение и по-бърз клирънс отколкото жените. Половите разлики във фармакокинетиката не се считат клинично значими и не е необходимо коригиране на дозата. Няма фармакокинетични данни при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ритуксимаб е оценявана след две интравенозни дози 500 mg и 1000 mg на 1 и 15 ден в четири проучвания. Във всичките проучвания, фармакокинетиката на ритуксимаб е пропорционална на дозата за изследвания ограничен дозов диапазон. Средната  $C_{max}$  на ритуксимаб в серума след първата инфузия варира от 157 до 171 µg/ml при доза 2 x 500 mg и от 298 до 341 µg/ml при доза 2 x 1000 mg. След втората инфузия средната  $C_{max}$  варира от 183 до 198 µg/ml при дозата от 2 x 500 mg и от 355 до 404 µg/ml при дозата от 2 x 1000 mg. Средният терминален елиминационен полуживот варира от 15 до 16,5 дни за групата с доза 2 x 500 mg и от 17 до 21 дни в групата с доза 2 x 1000 mg. Средната  $C_{max}$  е 16 до 19% по-висока след втората инфузия в сравнение с първата инфузия при двете дози.



Фармакокинетиката на ритуксимаб е оценявана след две интравенозни дози от 500 mg и 1000 mg след повторно лечение във втория курс. Средната  $C_{max}$  на ритуксимаб в серума след първата инфузия е от 170 до 175  $\mu\text{g/ml}$  при дозата от 2 x 500 mg и от 317 до 370  $\mu\text{g/ml}$  за дозата от 2 x 1000 mg.  $C_{max}$  след втората инфузия е 207  $\mu\text{g/ml}$  при дозата от 2 x 500 mg и варира от 377 до 386  $\mu\text{g/ml}$  при дозата от 2 x 1000 mg. Средният терминален елиминационен полуживот след втората инфузия, след втория курс, е 19 дни при дозата от 2 x 500 mg и варира от 21 до 22 дни при дозата от 2 x 1000 mg. РК показатели на ритуксимаб са сравними в двата курса на лечение.

Фармакокинетичните (ФК) показатели при популация от пациенти, неадекватно отговарящи на анти-TNF след същата схема на прилагане (2 x 1000 mg, i.v., през 2 седмици), са подобни със средна максимална серумна концентрация от 369 mg/ml и среден терминален полуживот от 19,2 дни.

#### Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данни от 97 пациенти с грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит, които са получавали четири дози от 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera веднъж седмично, изчисленият медианен терминален елиминационен полуживот е 23 дни (граница, 9 до 49 дни). Средният клирънс и обем на разпределение на ритуксимаб са съответно 0,313 l дневно (граница, 0,116 до 0,726 l дневно) и 4,50 l (граница 2,25 до 7,39 l). ФК показатели на ритуксимаб при тези пациенти са подобни на тези, които се наблюдават при пациенти с ревматоиден артрит.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Ритуксимаб е показал висока специфичност по отношение на CD20 антигена на В-клетките. Проучванията за токсичност при маймуни *супотолгус* не са показали друг ефект освен очакваното фармакологично обусловено намаляване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидната тъкан.

Проведени са проучвания за токсичност за развитието при маймуни *супотолгус* в дози до 100 mg/kg (третиране от 20-ти до 50-ти ден на бременността), които не са показали данни за токсичност по отношение на фетуса, дължаща се на ритуксимаб. Наблюдавано е доза-зависимо, фармакологично обусловено намаление на В-клетките в лимфоидните органи на фетуса, което персистира постнатално и е съпроводено с намаление на нивата на IgG в засегнатите новородени животни. Броят на В-клетките се е върнал към нормата при тези животни до 6 месеца след раждането, като реакцията към имунизация не е компрометирана.

Стандартни тестове за мутагенност не са провеждани, тъй като тези тестове не са уместни при тази молекула. Не са провеждани продължителни проучвания върху животни за установяване на карциногенния потенциал на ритуксимаб. Не са провеждани специфични проучвания за определяне на ефектите на ритуксимаб върху фертилитета. В проучванията за обща токсичност при дългоопашати макаци не са наблюдавани вредни ефекти върху репродуктивните органи при мъжките или женските.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат  
Полисорбат 80  
Натриев хлорид  
Натриев хидроксид  
Хлороводородна киселина  
Вода за инжекции

## **6.2 Несъвместимости**

Не са наблюдавани несъвместимости между MabThera и саковете от поливинил хлорид или полиетилен или инфузионната система.

## **6.3 Срок на годност**

### Неотворен флакон

30 месеца

### Разреден продукт

Приготвеният инфузионен разтвор на MabThera е физически и химически стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C и след това 12 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакони от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, съдържащи 500 mg ритуксимаб в 50 ml. Опаковка с 1 флакон.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

MabThera се доставя в стерилни, апиногенни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

Асептично изтеглете необходимото количество MabThera и разрежете до изчислена концентрация от 1 до 4 mg/ml ритуксимаб в инфузионния сак, съдържащ стерилен, апиногенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% воден разтвор на D-Глюкоза. За размесване на разтвора внимателно обърнете сака, за да се избегне образуването на пяна. Трябва да се внимава, за да се запази стерилността на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа никакви антимикуробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 2 юни 1998 г.  
Дата на последно подновяване: 2 юни 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 1400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml съдържа 120 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон съдържа 1400 mg/11,7 ml ритуксимаб.

Ритуксимаб е продукт на генното инженерство, химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Антитялото се получава от клетъчна суспензионна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер) и е пречистено с афинитетна и йонообменна хроматография, включително процедури за специфично вирусно инактивиране и отстраняване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

Бистра до опалесцентна, безцветна до жълтеникава течност.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

MabThera е показан при възрастни за Неходжкинов лимфом (НХЛ):

MabThera е показан за лечение на нелекувани преди това пациенти с фоликуларен лимфом в III-IV стадий в комбинация с химиотерапия.

Поддържащата терапия с MabThera е показана за лечение на фоликуларен лимфом при пациенти, повлияващи се от индукционна терапия.

MabThera е показан за лечение на пациенти с CD20 позитивен дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом в комбинация с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) химиотерапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

MabThera трябва да се прилага под внимателното наблюдение на опитен лекар и при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация (вж. точка 4.4).

Преди всяко приложение на MabThera трябва винаги да се прави премедикация, състояща се от антипиретик и антихистамин, напр. парацетамол и дифенхидрамин.

Трябва да се обмисли премедикация с глюкокортикоиди, ако MabThera не се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща глюкокортикоиди за лечение на неходжкинов лимфом.

## Дозировка

Препоръчителната доза на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, използвана при възрастни пациенти, е подкожна инжекция на фиксирана доза 1400 mg, независимо от телесната повърхност на пациента.

Преди започване на подкожните инжекции с MabThera, всички пациенти трябва винаги да получават предварително една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия, като се използва интравенозна лекарствена форма на MabThera (вж. точка 4.4).

Ако пациентите не са били в състояние да получат една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия преди преминаването, те трябва да продължат следващите цикли с интравенозна лекарствена форма на MabThera, докато успешно се приложи пълна интравенозна доза.

Поради това, преминаването към MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е възможно само при втория или следващите цикли на лечение.

Важно е да се проверят етикетите на лекарствения продукт, за да е сигурно, че на пациента се прилага съответната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение) и количество на активното вещество в дозова единица, които са предписани.

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение не е предназначена за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция. Количеството активно вещество в дозова единица 1400 mg е предназначено само за подкожно приложение при Неходжкинов лимфом (НХЛ).

### *Фоликуларен неходжкинов лимфом*

#### Комбинирана терапия

Препоръчителната доза на MabThera в комбинация с химиотерапия за индукционно лечение на нелекувани преди това пациенти или пациенти с рецидив/рефрактерни пациенти с фоликуларен лимфом е: първи цикъл с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, последван от следващи цикли с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение с инжектиране на фиксирана доза 1400 mg на цикъл за 8 цикъла.

MabThera трябва да се приложи на ден 1 от всеки цикъл на химиотерапия след приложение на глюкокортикоидния компонент на химиотерапията, ако е приложим.

#### Поддържаща терапия

- Нелекуван фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение като поддържащо лечение при пациенти с нелекуван дотогава фоликуларен лимфом, които се повлияват от индукционно лечение, е:

1400 mg веднъж през 2 месеца (като се започне 2 месеца след последната доза на индукционната терапия) до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

- Рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение като поддържащо лечение при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, които са се повлияли от индукционно лечение, е:

1400 mg веднъж през 3 месеца (като се започне 3 месеца след последната доза на индукционната терапия) до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

## *Дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом*

MabThera трябва да се прилага в комбинация с СНОР химиотерапия. Препоръчителната доза е: първи цикъл, MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение: 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, последван от следващи цикли с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение с инжектиране на фиксирана доза 1400 mg на цикъл. Общо: 8 цикъла.

MabThera се прилага на ден 1 от всеки цикъл на химиотерапия след интравенозна инфузия на глюкокортикоидния компонент на СНОР схемата.

Безопасността и ефикасността на MabThera при комбинирано приложение с други химиотерапевтични схеми при дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом не са установени.

### Коригиране на дозата по време на лечението

Не се препоръчва намаляване на дозата на MabThera. Когато MabThera се прилага в комбинация с химиотерапия, трябва да се прилага стандартното намаляване на дозата при химиотерапевтичните лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на MabThera при деца на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

#### *Старческа възраст*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (възраст >65 години).

### Начин на приложение

#### *Подкожни инжекции:*

MabThera 1400 mg, лекарствена форма за подкожно приложение трябва да се прилага само като подкожна инжекция за около 5 минути. Иглата за подкожно инжектиране трябва да бъде закрепена към спринцовката непосредствено преди приложение, за да се избегне възможно запушване на иглата.

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение трябва да се инжектира подкожно в коремната стена и никога в области, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, твърда, или на места, където има бенки или белези.

Няма данни за поставяне на инжекцията в други места на тялото, затова инжекциите трябва да се ограничат до коремната стена.

По време на курса на лечение с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, за предпочитане е други лекарствени продукти за подкожно приложение да се прилагат на различни места.

Ако инжекцията се прекъсне, тя може да се възобнови на същото място или може да се използва друго място, ако е необходимо.

#### *Приложение чрез интравенозна инфузия:*

Трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта (КХП) на MabThera 100 mg и 500 mg концентрат за инфузионен разтвор за информация относно указанията за дозиране и начин на приложение.

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, или към миши протеини, хиалуронидаза, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да се отбележат ясно (или да се обявят) в картоната на пациента.

Информацията, представена в точка 4.4, се отнася за употребата на MabThera за подкожно приложение при одобрените показания *Лечение на неходжкинов лимфом (количество на активното вещество в дозова единица 1400 mg)* и *Лечение на хронична лимфоцитна левкемия (количество на активното вещество в дозова единица 1600 mg)*. За информация, свързана с другите показания, моля направете справка с КХП на MabThera за интравенозно приложение.

Не се препоръчва употребата на MabThera за подкожно приложение като монотерапия при пациенти с фоликуларен лимфом III-IV стадий, които не са се повлияли от химиотерапия или са във втори или последващ рецидив след химиотерапия, тъй като безопасността на подкожното приложение веднъж седмично не е установена.

#### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Употребата на MabThera може да е свързана с повишен риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, предполагащи наличие на ПМЛ. Ако съществува подозрение за ПМЛ, по-нататъшното приложение трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ. Специалистът трябва да направи оценка на състоянието на пациента, за да прецени, дали симптомите показват нарушена неврологична функция, а при такава – дали тези симптоми предполагат вероятна проява на ПМЛ. Трябва да се обмисли консултация с невролог според клиничните показания.

Ако съществува подозрение, трябва да се обмисли допълнително изследване, включително ядрено-магнитен резонанс, за предпочитане с контраст, изследване на гръбначно-мозъчната течност за JC вирусна ДНК и многократни неврологични прегледи.

Лекарят трябва да бъде изключително внимателен за симптоми, предполагащи ПМЛ, които пациентът може и да не забележи (напр. когнитивни, неврологични или психични симптоми). Пациентите трябва също да бъдат посъветвани да уведомят партньора си или лицето, което се грижи за тях, за лечението им, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът не е забелязал.

Ако пациентът развие ПМЛ, приложението на MabThera трябва окончателно да се преустанови.

Наблюдавани са последващо възстановяване на имунната система при имунокомпрометирани пациенти с ПМЛ, стабилизиране или подобряване на резултатите. Все още не е известно дали ранното откриване на ПМЛ и прекратяване на лечението с MabThera може да доведе до подобно стабилизиране или подобряване на резултатите.

## Реакции, свързани с инфузията/приложението

Лечението с MabThera се свързва с реакции, предизвикани от инфузията/приложението, които може да се дължат на освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Синдромът на освобождаване на цитокини може да е клинично неразличим от остри реакции на свръхчувствителност.

Серията от реакции, които включват синдром на освобождаване на цитокини, тумор-лизис синдром и анафилактични и реакции на свръхчувствителност, са описани по-долу. Те не са конкретно свързани с начина на приложение на MabThera и може да се наблюдават и при двете лекарствени форми.

Има съобщения за тежки реакции, свързани с инфузията, с фатален изход по време на постмаркетинговата употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение, с начало, вариращо от 30 минути до 2 часа след започване на първата интравенозна инфузия на MabThera. Те се характеризират с белодробни събития и в някои случаи включват бърз туморен разпад и признаци на тумор-лизис синдром в допълнение към фебрилитет, втрисане, тръпки, хипотония, уртикария, ангиоедем и други симптоми (вж. точка 4.8).

Тежкият синдром на освобождаване на цитокини се характеризира с тежка диспнея, често съпроводена с бронхоспазъм и хипоксия, в допълнение към фебрилитет, втрисане, тръпки, уртикария и ангиоедем. Този синдром може да има връзка с някои от признаците на синдрома на туморен разпад, като хиперурикемия, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперфосфатемия, остра бъбречна недостатъчност, повишена лактат дехидрогеназа (ЛДХ) и може да е свързан с остра дихателна недостатъчност и смърт. Острата дихателна недостатъчност може да бъде съпроводена от събития като белодробен интерстициален инфилтрат или оток, визуализиращи се при рентгенографско изследване на гръдния кош. Синдромът често се проявява до един или два часа от началото на първата инфузия. Пациентите с анамнеза за белодробна недостатъчност или тези с белодробен туморен инфилтрат може да са изложени на по-висок риск по отношение на неблагоприятна прогноза и трябва да бъдат лекувани особено внимателно. При пациентите, които развият тежък синдром на освобождаване на цитокини, инфузията трябва незабавно да се преустанови (вж. точка 4.2) и трябва да им се приложи агресивно симптоматично лечение. Тъй като първоначалното подобрение на клиничните симптоми може да бъде последвано от влошаване, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани, докато синдромът на туморен разпад и белодробен инфилтрат отзвучат или се изключат диагностично подобни състояния. По-нататъшното лечение на пациенти, при които има пълно отзвучаване на признаци и симптоми, рядко води до повторно развитие на тежък синдром на освобождаване на цитокини.

Пациенти с висока степен на туморен товар или с висок брой ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) циркулиращи злокачествени клетки, при които може да има по-висок риск от особено тежко протичащ синдром на освобождаване на цитокини, трябва да се лекуват изключително внимателно. Тези пациенти трябва да бъдат много внимателно проследявани при първата инфузия. Трябва да се прецени доколко при тези пациенти е подходящо да се намали скоростта на вливане при първата инфузия или да се раздели дозата в два дни през първия цикъл и при следващите цикли, ако броят на лимфоцитите е все още  $>25 \times 10^9/l$ .

Има съобщения за анафилактични и други реакции на свръхчувствителност след интравенозно приложение на протеини при пациентите. За разлика от синдрома на освобождаване на цитокини, истинските реакции на свръхчувствителност обикновено се развиват минути след започване на инфузията. При приложение на MabThera трябва да има на разположение лекарствени продукти за лечение на реакции на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция, напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюкокортикоиди. Клиничните прояви на анафилаксията може да наподобяват клиничните прояви на синдрома на освобождаване на цитокини (описан по-горе). Реакциите, свързани със свръхчувствителност, се съобщават по-рядко от тези, свързани с освобождаване на цитокини.



Други реакции, съобщени в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно мъждене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения.

Тъй като по време на приложението на MabThera може да се развие хипотония, трябва да се обмисли спиране на антихипертензивните лекарства 12 часа преди да се приложи MabThera.

Различни видове нежелани реакции, свързани с инфузията се наблюдават при 77% от пациентите, лекувани с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение (включително синдром на освобождаване на цитокини, съпроводен с хипотония и бронхоспазм при 10% от пациентите), вж. точка 4.8. Тези симптоми обикновено са обратими при прекъсване на инфузията с MabThera и прилагане на антипиретици, антихистамини и понякога кислород, интравенозно физиологичен разтвор или бронходилататори, а при нужда и глюкокортикоиди. За тежките реакции, моля, вижте синдром на освобождаване на цитокини по-горе.

Реакции, свързани с приложението, са наблюдавани при до 50% от пациентите, лекувани с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение в клиничните изпитвания. Реакциите, настъпващи в рамките на 24 часа след подкожно инжектиране, включват главно еритема, сърбеж, обрив и реакции на мястото на инжектиране, като болка, подуване и зачервяване, и обикновено са леки или умерени (степен 1 или 2) и с преходен характер.

Локалните кожни реакции са много чести при пациенти, получаващи MabThera подкожно в клиничните изпитвания. Симптомите включват болка, подуване, втвърдяване, кървене, еритема, сърбеж и обрив (вж. точка 4.8). Някои локални кожни реакции се наблюдават повече от 24 часа след подкожното приложение на MabThera. По-голямата част от локалните кожни реакции, наблюдавани след приложение на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, са леки или умерени и отзвучават без специфично лечение.

Преди започване на подкожните инжекции с MabThera, всички пациенти трябва винаги да получават предварително една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия, като се използва интравенозна лекарствена форма на MabThera. Най-висок риск от поява на реакция, свързана с приложението, по принцип се наблюдава при първия цикъл. Започването на лечението с интравенозна инфузия на MabThera ще даде възможност за по-добро овладяване на реакциите, свързани с приложението чрез забавяне или спиране на интравенозната инфузия.

Ако пациентите не са били в състояние да получат една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия преди преминаването, те трябва да продължат следващите цикли с интравенозна лекарствена форма на MabThera, докато успешно се приложи пълна интравенозна доза. Поради това, преминаването към MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е възможно само при втория или следващите цикли на лечение.

Както при интравенозната лекарствена форма, MabThera лекарствена форма за подкожно приложение трябва да се прилага при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация и под внимателното наблюдение на опитен лекар. Преди всяка доза на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение трябва винаги да се прави премедикация, състояща се от аналгетик/антипиретик и антихистамин. Премедикация с глюкокортикоиди също трябва да се има предвид.

Пациентите трябва да се наблюдават в продължение на най-малко 15 минути след подкожно приложение на MabThera. По-дълъг период може да е подходящ при пациенти с повишен риск от реакции на свръхчувствителност.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако възникнат симптоми, предполагащи тежка свръхчувствителност или синдром на освобождаване на цитокини по всяко време след приложение на лекарствения продукт.

## Сърдечни нарушения

При пациенти, лекувани с MabThera, се наблюдават ангина пекторис, сърдечни аритмии като предсърдно мъждене и трептене, сърдечна недостатъчност и/или инфаркт на миокарда. Поради това, пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване и/или кардиотоксична химиотерапия трябва внимателно да се проследяват.

## Хематологична токсичност

Независимо че MabThera при монотерапия няма миелосупресивен ефект, е необходимо повишено внимание, когато се обмисля лечение при пациенти с брой на неутрофилните гранулоцити  $< 1,5 \times 10^9/L$  и/или брой на тромбоцитите  $< 75 \times 10^9/L$ , тъй като клиничният опит при тази популация е ограничен. MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение е прилаган при 21 пациенти, на които е направена автоложна костно-мозъчна трансплантация, и при други рискови групи с вероятност от потисната костно-мозъчна функция, без да индуцира миелотоксичност.

По време на лечението с MabThera е необходимо редовно да се изследва пълна кръвна картина, включително брой на неутрофили и тромбоцити.

## Инфекции

По време на лечението с MabThera може да възникнат сериозни инфекции, включително с фатален изход (вж. точка 4.8). MabThera не трябва да се прилага при пациенти с активна, тежка инфекция (напр. туберкулоза, сепсис и опортюнистични инфекции, вж. точка 4.3).

Лекарите трябва да бъдат предпазливи, когато обмислят употребата на MabThera при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или съпътстващи състояния, които може допълнително да предразположат пациентите към сериозни инфекции (вж. точка 4.8).

Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В при пациенти, получаващи MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение, включително фулминантен хепатит с фатален изход. Повечето от тези пациенти са били подложени също и на цитотоксична химиотерапия. При всички пациенти трябва да се извършва скрининг за вируса на хепатит В (HBV) преди започване на лечението с MabThera. Като минимум, това трябва да включва HBsAg-статус и HBcAb-статус. Те могат да бъдат допълнени с други подходящи маркери, съгласно местните ръководства. Пациентите с активен хепатит В не трябва да се лекуват с MabThera. Пациентите с положителна за хепатит В серология (HBsAg или HBcAb) трябва да се консултират с експерти по чернодробно заболяване преди започване на лечението и трябва да се наблюдават и лекуват съгласно местните медицински стандарти, с цел да се предотврати повторно активиране на хепатит В.

По време на постмаркетинговата употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение при НХЛ има съобщения за много редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.8). Повечето от пациентите са получавали ритуксимаб в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хематопоетични стволови клетки.

## Имунизация

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след лечение с MabThera не е проучвана при пациенти с НХЛ и ваксинирането с живи вирусни ваксини не се препоръчва. Пациентите, лекувани с MabThera, може да получават убити ваксини. Степента на повлияване към убитите ваксини, обаче, може да бъде намалена. В едно нерандомизирано проучване пациентите с рецидивирал нискостепенен НХЛ, получавали монотерапия с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение, са имали по-ниска степен на повлияване към ваксинация с тетанус антиген, в сравнение със здрави нелекувани контроли (16% спрямо 81%) и Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) неоантиген (4% спрямо 69%, когато са оценявани за > двукратно увеличение на титъра на антителата).

Средните титри на антителата преди лечението срещу набор от антигени (*Streptococcus pneumoniae*, грип А, заушка, рубеола и варицела) са били поддържани поне 6 месеца след лечението с MabThera.

## Кожни реакции

Има съобщения за тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Засега има ограничени данни за вероятните лекарствени взаимодействия на MabThera.

Еновременното приложение с MabThera изглежда няма ефект върху фармакокинетиката на флударабин или циклофосфамид. Освен това, няма видим ефект на флударабин и циклофосфамид върху фармакокинетиката на MabThera.

Пациенти с титър на човешки анти-миши антитела или човешки анти-химерни антитела (НАМА/НАСА) може да развият алергични реакции или реакции на свръхчувствителност при прилагане на други моноклонални антитела с диагностична или терапевтична цел.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Контрацепция при мъже и жени

Поради продължителното време на задържане на ритуксимаб при пациенти с намален брой В-клетки, жените с детороден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и 12 месеца след лечението с MabThera.

#### Бременност

Известно е, че IgG имуноглобулините преминават плацентарната бариера.

Нивата на В-клетките при новородени след експозиция на MabThera при майката, не са изследвани в клинични изпитвания. Няма достатъчно и добре контролирани данни от проучвания при бременни жени, има съобщения обаче за преходно изчерпване на В-клетките и лимфоцитопения при някои кърмачета, родени от майки с експозиция на MabThera по време на бременността. Подобни ефекти са наблюдавани в проучванията при животни (вж. точка 5.3). Поради тези причини MabThera не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза не надвишава потенциалния риск.

## Кърмене

Не е известно дали ритуксимаб се екскретира с кърмата при човека. Независимо от това, тъй като майчините IgG се екскретират в кърмата и ритуксимаб се открива в млякото на маймуни с лактация, жените не трябва да кърмят, докато се лекуват с MabThera и 12 месеца след лечение с MabThera.

## Фертилитет

Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритуксимаб или рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuPH20) върху репродуктивните органи.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на MabThera върху способността за шофиране и работа с машини, въпреки, че данните за фармакологичната активност и нежеланите реакции, съобщени до момента, показват, че MabThera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Информацията, представена в тази точка, се отнася за употребата на MabThera в онкологията. За информация, свързана с автоимунните показатели, моля направете справка с КХП на MabThera за интравенозно приложение.

## Обобщение на профила на безопасност

По време на програмата за разработване, профилът на безопасност на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е бил сравним с този на лекарствената форма за интравенозно приложение, с изключение на локални кожни реакции.

Локалните кожни реакции, включително реакции на мястото на инжектиране, са били много чести при пациенти, получаващи MabThera лекарствена форма за подкожно приложение. Съобщени са локални кожни реакции, при до 20% от пациентите, получаващи MabThera подкожно, в изпитването фаза 3 SABRINA (BO22334). Най-честите локални кожни реакции в групата с подкожно приложение на MabThera са еритем на мястото на инжектиране (13%), болка на мястото на инжектиране (7%) и оток на мястото на инжектиране (4%). Събитията, наблюдавани след подкожно приложение, са били леки или умерени, с изключение на един пациент, който е съобщил за локална кожна реакция с интензитет от степен 3 (обрив на мястото на инжектиране), след първото подкожно приложение на MabThera (цикъл 2). Локалните кожни реакции от всяка степен в групата с подкожно приложение на MabThera са били най-чести по време на първия цикъл на подкожно приложение (цикъл 2), последван от втория, като честотата намалява със следващите инжекции.

## Нежелани реакции, съобщени при употреба на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение

Рискът от остри реакции, свързани с приложението при подкожната лекарствена форма на MabThera е оценен в две отворени изпитвания, включващи пациенти с фоликуларен лимфом по време на въвеждащо и поддържащо лечение (SABRINA/BO22334) и само по време на поддържащо лечение (SparkThera/BP22333). В SABRINA, тежки реакции, свързани с приложението (степен $\geq$ 3) са съобщени при двама пациенти (2%) след подкожно приложение на MabThera. Тези реакции са обрив на мястото на инжектиране и сухота в устата от степен 3. В SparkThera не са съобщени тежки реакции, свързани с приложението.

Нежелани реакции, съобщени при употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение

*Опит с неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия*

Общият профил на безопасност на MabThera при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия се основава на данни от пациенти от клинични изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение. Тези пациенти са лекувани или с монотерапия с MabThera (като въвеждащо лечение или като поддържащо лечение след въвеждащо лечение) или в комбинация с химиотерапия.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, получаващи MabThera, са реакции, свързани с инфузията, които възникват при повечето пациенти по време на първата инфузия. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е под 1% след осем дози MabThera.

Инфекциозни събития (предимно бактериални и вирусни) възникват при приблизително 30-55% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с НХЛ и при 30-50% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с ХЛЛ.

Най-често съобщаваните или наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции са:

- Реакции, свързани с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини, тумор-лизис синдром), вижте точка 4.4.
- Инфекции, вижте точка 4.4.
- Сърдечносъдови нарушения, вижте точка 4.4.

Другите съобщени сериозни НЛР включват реактивиране на хепатит В и ПМЛ (вж. точка 4.4.)

Честотата на НЛР, съобщени при прилагане на MabThera самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Според честотата се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

НЛР, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение, за честотата на които не може да бъде направена оценка, се изброяват като “с неизвестна честота”.

Табличен списък на нежеланите реакции

**Таблица 1 НЛР, съобщени при клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти със заболяване НХЛ и ХЛЛ, лекувани с монотерапия/поддържаща терапия с MabThera или в комбинация с химиотерапия**

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	Бактериални инфекции, вирусни инфекции, + бронхит	Сепсис, + пневмония, + фебрилна инфекция, + херпес зостер, + инфекция на дихателните пътища, микотични инфекции, инфекции с неизвестна етиология, + остър бронхит, + синусит, хепатит В <sup>1</sup>		Сериозна вирусна инфекция <sup>2</sup>		
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Неутропения, левкопения, + фебрилна неутропения, + тромбоцитопения	Анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения	Нарушения на коагулацията, апластична анемия, хемолитична анемия, лимфаденопатия		Преходно повишение на серумните нива на IgM <sup>3</sup>	Късна неутропения <sup>3</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	Реакции, свързани с инфузията <sup>4</sup> , ангиоедем	Свръхчувствителност		Анафилаксия	Тумор-лизис синдром, синдром на освобождаване на цитокини <sup>4</sup> , серумна болест	Свързана с инфузията, остра обратима тромбоцитопения <sup>4</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Хипергликемия, намаление на теглото, периферен оток, оток на лицето, увеличение на LDH, хипокалциемия				
<b>Психични нарушения</b>			Депресия, нервност			
<b>Нарушения на нервната система</b>		Парестезия, хипоестезия, ажитация, безсъние, вазодилатация, замайване, тревожност	Дизгеузия		Периферна невропатия, парализа на лицеви нерви <sup>5</sup>	Краниална невропатия, загуба на друга сетивност <sup>5</sup>
<b>Нарушения на очите</b>		Нарушения на съзвотделянето, конюнктивит			Тежко увреждане на зрението <sup>5</sup>	
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>		Шум в ушите, болка в ушите				Загуба на слуха <sup>5</sup>

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения		+Миокарден инфаркт <sup>4 и 6</sup> , аритмия, +предсърдно мъждене, тахикардия, +сърдечно нарушение	+Левокамерна недостатъчност, +надкамерна тахикардия, +камерна тахикардия, +стенокардия, +миокардна исхемия, брадикардия	Тежки сърдечни нарушения <sup>4 и 6</sup>	Сърдечна недостатъчност <sup>4 и 6</sup>	
Съдови нарушения		Хипертония, ортостатична хипотония, хипотония			Васкулит (предимно кожен), левкоцитокластичен васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм <sup>4</sup> , респираторно заболяване, болка в гърдите, диспнея, засилена кашлица, ринит	Астма, облитериращ бронхиолит, белодробно нарушение, хипоксия	Интерстициална белодробна болест <sup>7</sup>	Дихателна недостатъчност <sup>4</sup>	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане, диария, коремна болка, дисфагия, стоматит, запек, диспепсия, анорексия, дразнене в гърлото	Раздуване на корема		Перфорация на стомашно-чревния тракт <sup>7</sup>	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, +алопеция	Уртикария, изпотяване, нощно изпотяване, +нарушение на кожата			Тежки булозни кожни реакции, синдром на Stevens-Johnson токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) <sup>7</sup>	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения		Хипертонус, миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в шията, болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Бъбречна недостатъчност <sup>4</sup>	

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет, студени тръпки, астения, главоболие	Туморна болка, зачервяване на кожата, неразположение, простуден синдром, <sup>+</sup> умора, <sup>+</sup> треперене, <sup>+</sup> мултиорганна недостатъчност <sup>4</sup>	Болка на мястото на инфузия			
Изследвания	Понижени нива на IgG					

За всеки термин, честотата се основава на реакции от всички степени (от леки до тежки), с изключение на термините, отбелязани с "+", при които честотата се основава само на тежките реакции ( $\geq$  от степен 3 по критериите за обща токсичност на NCI). Съобщава се само най-високата честота, наблюдавана в изпитванията.

<sup>1</sup> включва реактивиране и първични инфекции; честотата се основава на схема на лечение R-FC при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.

<sup>2</sup> вижте и раздел „Инфекции” по-долу.

<sup>3</sup> вижте и раздел „Хематологични нежелани реакции” по-долу.

<sup>4</sup> вижте и раздел „Реакции, свързани с инфузията” по-долу. Рядко се съобщават случаи с фатален изход.

<sup>5</sup> признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след приключване на терапията с MabThera.

<sup>6</sup> наблюдавани главно при пациенти с предшествващи сърдечни състояния и/или кардиотоксична химиотерапия и са свързани предимно с реакции, свързани с инфузията.

<sup>7</sup> включва случаи с фатален изход.

Следните термини се съобщават като нежелани събития по време на клиничните изпитвания, но са съобщавани с подобна или по-ниска честота в групите с MabThera в сравнение с контролните групи: хематотоксичност, неутропенична инфекция, инфекция на пикочните пътища, сензорно нарушение, пирексия.

Признаци и симптоми, предполагащи реакция, свързана с инфузията, се съобщават при над 50% от пациентите при клиничните изпитвания, включващи MabThera интравенозна лекарствена форма, и са наблюдавани предимно по време на първата инфузия, обикновено през първите един до два часа. Тези симптоми включват главно: фебрилитет, втрисане и студени тръпки. Други симптоми включват: зачервяване на кожата, ангиоедем, бронхоспазъм, повръщане, гадене, уртикария/обрив, умора, главоболие, дразнене в гърлото, ринит, сърбеж, болка, тахикардия, хипертония, хипотония, диспнея, диспепсия, астения и признаци на тумор-лизис синдром. Тежки реакции, свързани с инфузията (като бронхоспазъм, хипотония), възникват при до 12% от случаите. Други реакции, съобщавани в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно мъждене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения. Обостряне на предхождащи сърдечни заболявания като ангина пекторис или застойна сърдечна недостатъчност, или тежки сърдечни нарушения (сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, предсърдно мъждене), белодробен оток, мултиорганна недостатъчност, тумор-лизис синдром, синдром на освобождаване на цитокини, бъбречна недостатъчност и дихателна недостатъчност се съобщават по-рядко или са с неизвестна честота. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е <1% при пациентите към осмия цикъл на лечение с MabThera или съдържащо MabThera.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Инфекции*

MabThera предизвиква изчерпване на В-клетките при около 70 -80% от пациентите, но се свързва с намаляване на серумните имуноглобулини само при малък брой пациенти.

Локализирани кандидозни инфекции, както и херпес зостер, се съобщават с по-висока честота в групата на лечение, включващо MabThera, при рандомизирани проучвания. Тежки инфекции се съобщават при около 4% от пациентите, лекувани самостоятелно с MabThera. По-висока обща



честота на инфекции, включително инфекции степен 3 или 4, е наблюдавана по време на поддържащо лечение с MabThera до 2 години, в сравнение с групата на наблюдение. Няма кумулативна токсичност по отношение на инфекциите, които се съобщават по време на 2-годишния период на лечение. Освен това, по време на лечение с MabThera се съобщават и други сериозни вирусни инфекции - нововъзникнали, повторно активирани или обострени, някои от които фатални. Повечето от пациентите са получавали MabThera в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Пример за тези сериозни вирусни инфекции са инфекциите, причинени от херпесните вируси (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus и Herpes Simplex Virus), JC вирус (ПМЛ) и вируса на хепатит С. По време на клиничните изпитвания се съобщават също случаи на фатална ПМЛ след прогресия на заболяването и повторно лечение. Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В, повечето от които при пациенти, получаващи MabThera в комбинация с цитотоксична химиотерапия. Наблюдавана е прогресия на сарком на Kaposi при пациенти с предшестваш сарком на Kaposi с експозиция на MabThera. Тези случаи са възникнали при неodobрени показания и повечето от пациентите са били HIV положителни.

#### *Хематологични нежелани реакции*

При клинични изпитвания с монотерапия с MabThera в продължение на 4 седмици при малка част от пациентите са наблюдавани хематологични отклонения, които обикновено са били леки и обратими. Съобщава се за тежка неутропения (степен 3/4) при 4,2%, анемия при 1,1% и тромбоцитопения при 1,7% от пациентите. По време на поддържащата терапия с MabThera в продължение на до 2 години, левкопения (5% спрямо 2%, степен 3/4) и неутропения (10% спрямо 4%, степен 3/4) се съобщават с по-висока честота в сравнение с групата на наблюдение. Честотата на тромбоцитопенията е била ниска (<1%, степен 3/4) и не са наблюдавани разлики между групите на лечение. В хода на лечението при проучвания с MabThera в комбинация с химиотерапия, левкопения степен 3/4 (R-CHOP 88% спрямо CHOP 79%), неутропения (R-CVP 24% спрямо CVP 14%; R-CHOP 97% спрямо CHOP 88%), обикновено се съобщават с по-висока честота, отколкото само при химиотерапия. По-високата честота на неутропения при пациенти, лекувани с MabThera и химиотерапия, обаче, не е свързана с по-висока честота на инфекции и инфестации в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. Не се съобщават разлики в честотата на анемия. Има съобщения за случаи на късна неутропения, възникнала след повече от четири седмици след последната инфузия на MabThera.

В проучвания с MabThera при пациенти с макроглобулинемия на Waldenström са наблюдавани преходни повишения на серумните нива на IgM след започване на лечението, което може да бъде свързано с хипервискозитет и сродни симптоми. Преходното повишение на IgM обикновено се връща поне към изходното ниво в рамките на 4 месеца.

#### *Сърдечносъдови нежелани реакции*

Сърдечносъдови реакции по време на клиничните изпитвания с монотерапия с MabThera се съобщават при 18,8% от пациентите, като най-често съобщаваните събития са хипотония и хипертония. Съобщават се случаи на аритмия степен 3 или 4 (включително камерна и надкамерна тахикардия) и ангина пекторис по време на инфузията. По време на поддържащата терапия, честотата на сърдечни нарушения степен 3/4 е сравнима при пациентите, лекувани с MabThera, и пациентите на наблюдение. Сърдечните събития се съобщават като сериозни нежелани събития (включително предсърдно мъждене, миокарден инфаркт, левокамерна недостатъчност, миокардна исхемия) при 3% от пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с до <1% от пациентите на наблюдение. При проучванията, оценяващи MabThera в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечни аритмии степен 3 и 4, предимно надкамерни аритмии, като тахикардия и предсърдно мъждене/трептене, е по-висока в R-CHOP групата (14 пациенти, 6,9%) в сравнение с CHOP групата (3 пациенти, 1,5%). Всички тези аритмии са възникнали или във връзка с инфузията на MabThera, или са били свързани с предразполагащи състояния като фебрилитет, инфекция, остър миокарден инфаркт или предшестващо респираторно или сърдечносъдово заболяване. Не е наблюдавана разлика между групата с R-CHOP и с CHOP по отношение на честотата на други сърдечни събития степен 3 и 4, включително сърдечна недостатъчност, миокардно заболяване и прояви на исхемична болест на сърцето.

### *Дихателна система*

Има съобщения за случаи на интерстициална белодробна болест, някои от които завършили фатално.

### *Неврологични нарушения*

По време на периода на лечение (фаза на индукционно лечение, състояща се от R-CHOP за най-много осем цикъла), четирима пациенти (2%), лекувани с R-CHOP, всички със сърдечносъдови рискови фактори, са получили тромбоемболични мозъчно-съдови инциденти по време на първия цикъл на лечение. Не е имало разлика между групите на лечение по отношение на честотата на другите тромбоемболични събития. Напротив, трима пациенти (1,5%) в групата с CHOP са получили мозъчно-съдови събития, като всички са възникнали в периода на проследяване.

Съобщават се случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променен психичен статус, със или без свързана хипертония. Поставянето на диагноза PRES/RPLS изисква потвърждение с образна диагностика на мозъка. При съобщените случаи са съществували известни рискови фактори за PRES/RPLS, включително съпътстващи заболявания на пациентите, хипертония, имunosупресивна терапия и/или химиотерапия.

### *Стомашно-чревни нарушения*

Перфорация на стомашно-чревния тракт, в някои случаи водеща до смърт, е наблюдавана при пациенти, получаващи MabThera при лечение на неходжкинов лимфом (НХЛ). В повечето от тези случаи MabThera е прилаган с химиотерапия.

### *Нива на IgG*

При клиничното изпитване, оценяващо поддържащото лечение с MabThera при рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, медианата на нивата на IgG е била под долната граница на нормата (ДГН) (<7 g/l) след въвеждащо лечение, както в групата на наблюдение, така и в групата на MabThera. В групата на наблюдение, медианата на нивата на IgG след това се е повишила над ДГН, но е останала непроменена в групата на MabThera. Процентът на пациентите с нива на IgG под ДГН е бил около 60% в групата на MabThera през 2-годишния период на лечение, докато в групата на наблюдение е намалял (36% след 2 години).

### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

### *Субпопулации пациенти - монотерапия с MabThera*

Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години):

Честотата на НЛР от всякаква степен и НЛР степен 3/4 е подобна при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти (<65 години).

Масивно заболяване:

Наблюдавана е по-висока честота на НЛР степен 3/4 при пациенти с масивно заболяване отколкото при пациенти без масивно заболяване (25,6% спрямо 15,4%). Честотата на НЛР от всякаква степен е подобна в тези две групи.

Повторно лечение:

Процентът на пациентите, съобщаващи НЛР по време на повторни курсове на лечение с MabThera, е подобен на процента пациенти, съобщаващи НЛР при първоначалната експозиция (за всички степени и НЛР със степен 3/4).

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

От клиничните изпитвания при хора е налице ограничен опит с дози, по-високи от одобрената доза на интравенозната лекарствена форма на MabThera. Най-високата интравенозна доза на MabThera, изпитвана при хора досега е 5 000 mg (2 250 mg/m<sup>2</sup>), изпитвана в проучване с повишаване на дозата при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия. Не са установени допълнителни сигнали по отношение на безопасността.

При пациентите, при които има предозиране, трябва да се извърши незабавно прекъсване на инфузията и трябва да се наблюдават внимателно.

На трима пациенти в изпитването SABRINA (BO22334) с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, е приложена интравенозно по невнимание, до максимална доза ритуксимаб 2 780 mg, без нежелани реакции.

Пациентите, при които има предозиране или грешка при лечението, трябва да се наблюдават внимателно.

При постмаркетингови условия се съобщават пет случая на предозиране на MabThera. В три случая не се съобщава за нежелано събитие. Двете съобщени нежелани събития са грипозни симптоми при доза 1,8 g ритуксимаб и фатална респираторна недостатъчност при доза 2 g ритуксимаб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC02

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), ензим, който се използва за повишаване на дисперсията и абсорбцията на едновременно приложени вещества при подкожно приложение.

Ритуксимаб се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20 - негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-B и зрели B-лимфоцити. Антигенът се експресира върху >95% от всички B-клетки при неходжкинови лимфоми.

CD20 се открива едновременно върху нормални и злокачествени B-клетки, но не и върху хемопоеични стволови клетки, про-B-клетки, нормални плазмощити или други нормални тъкани. Този антиген не се интернализира при свързване с антитела и не се отделя от клетъчната повърхност. CD20 не циркулира в плазмата като свободен антиген и поради това не се конкурира за свързването с антитяло.

Областта (домейнът) Fab на ритуксимаб се свързва с CD20 антигена на B-лимфоцитите, а Fc областта (домейнът) може да включи ефекторната функция на имунната система, като медира B-клетъчното лизиране. Вероятните механизми на ефектор-медирано клетъчно лизиране включват комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), дължаща се на C1q свързване, и антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), медирана от един или повече от Fc $\gamma$  рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че

свързването на ритуксимаб с CD 20 антигена върху В-лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Броят на периферните В-клетки спада под нормата след завършването на първата доза на MabThera. При пациенти, лекувани за хематологично злокачествено заболяване, възстановяването на В-клетките започва в рамките на 6 месеца от лечението, и обикновено те се връщат към нормалните нива до 12 месеца след завършване на лечението, въпреки че при някои пациенти може да е необходимо повече време (медиана на времето за възстановяване 23 месеца за постиндукционна терапия). При пациенти с ревматоиден артрит е наблюдавано незабавно намаление на В-клетките в периферната кръв след две инфузии с 1000 mg MabThera, разделени през интервал от 14 дни. Броят на периферните В-клетки в кръвта започва да се повишава от 24-та седмица, като при повечето пациенти данни за нормализиране са установени към 40-та седмица, независимо дали MabThera се прилага като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

### Клиничен опит с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение при неходжкинов лимфом

Клиничният опит на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение при неходжкинов лимфом се основава на данни от едно изпитване фаза III (SABRINA BO22334) при пациенти с фоликуларен лимфом (ФЛ) и едно изпитване за установяване на дозата/потвърждаване на дозата фаза Ib (SparkThera BP22333) при пациенти с ФЛ. Резултатите от изпитване BP22333 са представени в точка 5.2.

#### *Изпитване BO22334 (SABRINA)*

Проведено е едно двуетапно, международно, многоцентрово, рандомизирано, контролирано, отворено изпитване фаза III при пациенти с нелекуван фоликуларен лимфом, за изследване на не по-лош фармакокинетичен профил, заедно с не по-лоша ефикасност и безопасност на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение в комбинация с CHOP или CVP, спрямо MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение в комбинация с CHOP или CVP.

Целта на първия етап е да се установи подкожна доза на ритуксимаб, която води до сравними серумни нива на  $C_{\text{trough}}$  с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, в сравнение с интравенозната лекарствена форма на MabThera, когато се прилага като част от индукционно лечение през 3 седмици (вж. точка 5.2). Етап 1 включва нелекувани преди това пациенти ( $n=127$ ) с CD20 позитивен фоликуларен лимфом (ФЛ) степен 1, 2 или 3а.

Целта на етап 2 е да се предоставят допълнителни данни за ефикасност и безопасност за подкожно приложение на ритуксимаб, в сравнение с ритуксимаб интравенозно, като се използва подкожната доза 1400 mg, установена в етап 1. В етап 2 са включени нелекувани преди това пациенти с CD20 позитивен фоликуларен лимфом степен 1, 2 или 3а ( $n=283$ ).

Общият дизайн на изпитването е идентичен при двата етапа, а пациентите са рандомизирани в следните две групи на лечение:

- MabThera лекарствена форма за подкожно приложение ( $n=205$ ): първи цикъл с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение плюс 7 цикъла с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение в комбинация с до 8 цикъла CHOP или CVP химиотерапия, прилагани на всеки 3 седмици.  
MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение е използвана в стандартната доза  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност.  
MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е прилагана като фиксирана доза 1400 mg.  
Пациентите, постигнали поне частично повлияване (PR), са включени на поддържаща терапия с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение веднъж на всеки 8 седмици в продължение на 24 месеца.

- MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение (n=205): 8 цикъла с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение, в комбинация с до 8 цикъла СНОР или СVP химиотерапия, прилагани на всеки 3 седмици.  
MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение е използвана в стандартната доза 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност.  
Пациентите, постигнали поне PR, са включени на поддържаща терапия с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение веднъж на всеки 8 седмици в продължение на 24 месеца.

Оценките на общата степен на повлияване при сборния анализ на 410 пациенти в изпитването SABRINA етапи 1 и 2, са представени в таблица 2

**Таблица 2 SABRINA (BO22334) Оценки на степента на повлияване (Intent to Treat популация)**

		Сборни етапи 1 и 2 N = 410	
		Ритуксимаб лекарствена форма за интравенозно приложение	Ритуксимаб лекарствена форма за подкожно приложение
ORR	Оценка	84,4% (173/205)	83,4% (171/205)
	95% CI	[78,7%, 89,1%]	[77,6%, 88,2%]
CRR	Оценка	31,7% (65/205)	32,7% (67/205)
	95% CI	[25,4%, 38,6%]	[26,3%, 39,6%]

ORR – Обща степен на повлияване

CRR – Степен на пълно повлияване

Експлоративните анализи показват, че степента на повлияване сред подгрупите в зависимост от телесна повърхност (body surface area, ПТП), химиотерапия и пол, не се различава особено от ИТТ популацията.

#### *Имуногенност*

Данните от програмата за разработване на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение показват, че образуването на анти-ритуксимаб антитела (НАСА) след подкожно приложение е сравнимо с наблюдаваното след интравенозно приложение. В изпитването SABRINA (BO22334), честотата на индуцирани от лечението/повишени анти-ритуксимаб антитела в групата на подкожно приложение е ниска и подобна на тази, наблюдавана в групата на интравенозно приложение (съответно 2% спрямо 1%). Честотата на индуцирани от лечението/повишени анти-gHuPH20 антитела е 6% в групата на интравенозно приложение, в сравнение с 9% в групата на подкожно приложение и нито един от пациентите с положителен резултат за анти-gHuPH20 антитела, не е имал положителен резултат за неутрализиращи антитела. Няма очевидно влияние на наличието на анти-ритуксимаб или анти-gHuPH20 антитела върху безопасността или ефикасността.

Общият процент пациенти, за които е установено, че имат анти-gHuPH20 антитела, остава в общи линии постоянен в двете кохорти през периода на проследяване. Клиничното значение на образуването на НАСА или анти-gHuPH20 антитела след лечение с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение не е известно. Няма очевидно влияние на наличието на анти-ритуксимаб или анти-gHuPH20 антитела върху безопасността или ефикасността (SABRINA).

## Клиничен опит с MabThera концентрат за инфузионен разтвор при неходжкинов лимфом

### *Фоликуларен лимфом*

#### Начално лечение в комбинация с химиотерапия

В едно отворено рандомизирано изпитване, общо 322 нелекувани преди това пациенти с фоликуларен лимфом са били рандомизирани да получават CVP химиотерапия (циклофосфамид  $750 \text{ mg/m}^2$ , винкрестин  $1,4 \text{ mg/m}^2$  до максимум  $2 \text{ mg}$  на ден 1-ви и преднизолон  $40 \text{ mg/m}^2$  дневно в дните от 1-ви до 5-ти) през 3 седмици в продължение на 8 цикъла или  $375 \text{ mg/m}^2$  MabThera в комбинация с CVP (R-CVP). MabThera е прилаган през първия ден от всеки цикъл на лечение. Общо 321 пациенти (162 с R-CVP, 159 с CVP) са получили лечение и са анализирани за ефикасност на лечението. Медианата на периода на проследяване на пациентите е била 53 месеца. R-CVP е довела до значително по-голяма полза в сравнение с CVP по отношение на първичната крайна точка, времето до неуспех на лечението (27 месеца срещу 6,6 месеца,  $p < 0,0001$ , логаритмично трансформиран ренков тест). Процентът на пациенти с туморен отговор (CR, CRu, PR) е значително по-висок ( $p < 0,0001$  Chi-Square тест) в групата с R-CVP (80,9%) в сравнение с групата с CVP (57,2%). Лечението с R-CVP значимо е удължило времето до прогресия на заболяването или смърт в сравнение с CVP, съответно 33,6 месеца и 14,7 месеца ( $p < 0,0001$ , логаритмично трансформиран ренков тест). Медианата на продължителността на повлияване е 37,7 месеца в групата с R-CVP и 13,5 месеца в групата с CVP ( $p < 0,0001$ , логаритмично трансформиран ренков тест).

Между групите на лечение има значима клинична разлика по отношение на общата преживяемост ( $p = 0,029$ , логаритмично трансформиран ренков тест стратифициран по център): степента на преживяемост на 53-ия месец е 80,9% при пациентите в групата на R-CVP в сравнение със 71,1% при пациентите в групата на CVP.

Резултатите от три други рандомизирани изпитвания, които използват MabThera в комбинация с химиотерапевтични схеми, различни от CVP (CHOP, MCP, CHVP/интерферон- $\alpha$ ), са показали също значимо подобрение в степента на повлияване, показателите, зависими от времето и общата преживяемост. Основните резултати от всичките четири проучвания са обобщени в Таблица 3.

**Таблица 3** Обобщение на основните резултати от четири рандомизирани изпитвания фаза III, оценяващи ползата от MabThera при различни химиотерапевтични схеми при фоликуларен лимфом

Изпитване	Лечение, n	Медиана на периода на проследяване, месеци	Обща степен на повлияване (ORR),%	CR, %	Медиана на TTF/PFS/ EFS месеци	Степен на OS, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Медиана на TTP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 месеца 71,1 80,9 p = 0,029
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Медиана на TTF: 2,6 години Не е достигнато p < 0,001	18 месеца 90 95 p = 0,016
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Медиана на PFS: 28,8 Не е достигнато p < 0,0001	48 месеца 74 87 p = 0,0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Медиана на EFS: 36 Не е достигнато p < 0,0001	42 месеца 84 91 p = 0,029

EFS – Преживяемост без събития

TTP – Време до прогресия или смърт

PFS – Преживяемост без прогресия

TTF – Време до неуспех на лечението

OS степен – Степен на преживяемост по време на анализа

#### Поддържаща терапия

##### *Нелекуван фоликуларен лимфом*

В едно проспективно, отворено, международно, многоцентрово изпитване фаза III

1193 пациенти с нелекуван авансирал фоликуларен лимфом са получили индукционна терапия с R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) или R-FCM (n = 44) според избора на изследователите.

Общо 1078 от пациентите са се повлияли от индукционната терапия, от които 1018 са рандомизирани за поддържащо лечение с MabThera (n = 505) или за наблюдение (n = 513).

Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните характеристики и статуса на заболяването. Поддържащото лечение с MabThera се състои от еднократна инфузия на MabThera с 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, прилагана през 2 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

След 25 месеца медиана на времето на наблюдение от рандомизирането, поддържащата терапия с MabThera е довела до клинично и статистически значимо подобрене на първичната крайна точка, оценена от изследователя преживяемост без прогресия (PFS), в сравнение с наблюдението при пациентите с нелекуван дотогава фоликуларен лимфом (Таблица 4).

Значима полза от поддържащото лечение с MabThera е наблюдавана също и при вторичните крайни точки – преживяемост без събития (EFS), време до следващото антилимфомно лечение (TNLT), време до следващата химиотерапия (TNCT) и обща степен на повлияване (ORR) (Таблица 4). Резултатите от първичния анализ се потвърждават при по-продължително проследяване (медиана на времето на наблюдение: 48 месеца) и са добавени към Таблица 4, за да се покаже сравнението между периодите на проследяване от 25 и 48 месеца.

**Таблица 4 Поддържаща фаза: преглед на резултатите за ефикасност на MabThera срещу наблюдение след медиана на времето на наблюдение 48 месеца (в сравнение с резултатите от първичния анализ, основаващ се на медиана на времето на наблюдение 25 месеца)**

	Наблюдение N = 513	MabThera N = 505	Log-Rank p-стойност	Намаление на риска
<b>Първична ефикасност</b>				
PFS (медиана)	48,4 месеца (NR)	NR (NR)	<0,0001 (< 0,0001)	45% (50%)
<b>Вторична ефикасност</b>				
EFS (медиана)	47,6 месеца (37,8 месеца)	NR (NR)	<0,0001 (< 0,0001)	42% (46%)
OS (медиана)	NR (NR)	NR (NR)	0,9298 (0,7246)	-2% (11%)
TNLT (медиана)	60,2 месеца (NR)	NR (NR)	<0,0001 (0,0003)	39% (39%)
TNCT (медиана)	NR (NR)	NR (NR)	(0,0006) (0,0011)	34% (40%)
ORR*	60,7% (55,0%)	79,0% (74,0%)	<0,0001 <sup>#</sup> (< 0,0001)	OR=2,43 (OR = 2,33)
Пълно повлияване (CR/CRu), честота*	52,7% (47,7%)	72,2% (66,8%)	<0,0001 (< 0,0001)	OR=2,34 (OR = 2,21)

\*В края на поддържащото лечение/наблюдение; # p стойности от хи-квадрат тест.

Стойностите в скобите отговарят на медиана на времето на наблюдение 25 месеца (първичен анализ). Стойностите извън скобите отговарят на медиана на времето на наблюдение 48 месеца (актуализиран анализ).

PFS: преживяемост без прогресия; EFS: преживяемост без събития; OS: обща преживяемост; TNLT: време до следващото антилимфомно лечение; TNCT: време до следващата химиотерапия; ORR: честота на общо повлияване; NR: Не се достига към момента на прекратяване на клиничното изпитване; OR: съотношение на шансовете.

Поддържащото лечение с MabThera дава сходна полза във всички предварително определени подгрупи: пол (мъже, жени), възраст (< 60 години, ≥ 60 години), FLIPI скор (<= 1, 2 или >= 3), индукционна терапия (R-CHOP, R-CVP или R-FCM) и независимо от качеството на отговора към индукционното лечение (CR, CRu или PR). Изследователските анализи на ползата от поддържащото лечение показват по-слабо изразен ефект при пациенти в старческа възраст (> 70 години), обаче размерът на извадката е малък.

#### *Рецидивираш/рефрактерен фоликуларен лимфом*

В едно проспективно, отворено, международно, многоцентрово изпитване фаза III 465 пациенти с рецидивираш/рефрактерен фоликуларен лимфом са рандомизирани като първа стъпка във въвеждаща терапия с CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкрестин, преднизолон; n = 231) или MabThera плюс CHOP (R-CHOP, n = 234). Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните характеристики и статуса на заболяването. Общо 334 пациенти, постигнали пълна или частична ремисия след въвеждащата терапия, са рандомизирани във втората стъпка за поддържащо лечение с MabThera (n = 167) или за наблюдение (n = 167). Поддържащата терапия с MabThera се състои от еднократна инфузия на MabThera в доза 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложена през 3 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

Крайният анализ на ефикасността включва всички пациенти, рандомизирани в двете части на изпитването. След медиана на времето на наблюдение от 31 месеца, при пациентите, рандомизирани във въвеждащата фаза, R-CHOP значимо е подобрил изхода на пациентите с рецидивираш/рефрактерен фоликуларен лимфом, в сравнение с CHOP (вж. таблица 5).



**Таблица 5 Въвеждаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефикасността на CHOP срещу R-CHOP (31 месеца медиана на времето на наблюдение)**

	CHOP	R-CHOP	p-стойност	Намаление на риска <sup>1)</sup>
<b>Първична ефикасност</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74%	87%	0,0003	Na
CR <sup>2)</sup>	16%	29%	0,0005	Na
PR <sup>2)</sup>	58%	58%	0,9449	Na

<sup>1)</sup> Оценките са изчислени с коефициенти на риск.

<sup>2)</sup> Последното туморно повлияване, оценено от изследователя. “Първичният” статистически тест за “повлияване” е trend тест на CR срещу PR срещу липса на отговор ( $p < 0,0001$ )

Съкращения: NA, няма данни; ORR: обща степен на повлияване; CR: пълно повлияване; PR: частично повлияване.

При пациентите, рандомизирани в поддържащата фаза на клиничното изпитване, медианата на времето за наблюдение е 28 месеца от рандомизирането за поддръжане. Поддържащото лечение с MabThera е довело до клинично и статистически значимо подобрене на първичния краен критерий, PFS, (време от рандомизирането в поддържащата фаза до рецидив, прогресия на заболяването или смърт) в сравнение с пациентите само за наблюдение ( $p < 0,0001$  логаритмично трансформиран ренков тест). Медианата на PFS е 42,2 месеца в групата с поддържащо лечение с MabThera в сравнение с 14,3 месеца в групата за наблюдение. Като се използва сох регресионен анализ, рискът от прогресия на заболяването или смърт е намален с 61% с поддържащата терапия с MabThera в сравнение с групата за наблюдение (95% CI; 45% - 72%). Изчислените степени без прогресия по Kaplan-Meier на 12-ти месец са 78% в групата с поддържащо лечение с MabThera срещу 57% в групата за наблюдение. Анализът на общата преживяемост потвърждава значителната полза от поддържащата терапия с MabThera пред групата за наблюдение ( $p = 0,0039$  логаритмично трансформиран ренков тест). Поддържащото лечение с MabThera намалява риска от смърт с 5% (95% CI; 22%-75%).

**Таблица 6 Поддържаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефикасността на MabThera срещу наблюдение (28 месеца медиана на времето на наблюдение)**

Показател за ефикасност	Оценка по Kaplan-Meier медиана на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	Наблюдение (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Обща преживяемост	NR	NR	0,0039	56%
Време до лечение на нов лимфом	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Преживяемост без заболяване <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
Анализ на подгрупите PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR, не е достигнато; <sup>a</sup>: приложимо само при пациенти, достигали CR

Ползата от поддържащото лечение с MabThera се потвърждава при всички анализирани подгрупи, независимо от схемата на въвеждане (CHOP или R-CHOP) или от качеството на повлияване на въвеждащото лечение (CR или PR) (таблица 6). Поддържащата терапия с MabThera значително удължава медианата на PFS при пациенти, отговарящи на въвеждащо лечение с CHOP (медиана на PFS 37,5 месеца срещу 11,6 месеца,  $p < 0,0001$ ), както и при отговарящите на въвеждане с R-CHOP (медиана на PFS 51,9 месеца срещу 22,1 месеца,  $p = 0,0071$ ). Въпреки че подгрупите са били малки, поддържащата терапия с MabThera осигурява значителна полза по отношение на общата преживяемост както при пациентите, отговарящи на CHOP, така и при пациентите, отговарящи на R-CHOP, макар че е необходимо по-продължително проследяване, за да се потвърди това наблюдение.

#### *Дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом*

В едно рандомизирано отворено изпитване общо 399 пациенти в старческа възраст (на възраст от 60 до 80 години) с дифузен В-едроклетъчен лимфом, нелекувани преди това, са получили стандартна CHOP химиотерапия (циклофосфамид  $750 \text{ mg/m}^2$ , доксорубин  $50 \text{ mg/m}^2$ , винкристин  $1,4 \text{ mg/m}^2$  до максимална доза  $2 \text{ mg}$  на ден 1-ви и преднизолон  $40 \text{ mg/m}^2$  дневно в дните 1-ви - 5-ти) през 3 седмици за осем цикъла или MabThera  $375 \text{ mg/m}^2$  плюс CHOP (R-CHOP). MabThera е прилаган на ден първи от цикъла на лечението.

Крайният анализ на ефикасността включва всички рандомизирани пациенти (197 CHOP, 202 R-CHOP), а медианата на времето на проследяване е приблизително 31 месеца. Двете групи на лечение са били добре балансирани на изходно ниво по отношение на характеристиките и

статуса на заболяването. Крайният анализ потвърждава, че лечението с R-СНОР е свързано с клинически и статистически значимо подобрене на продължителността на преживяемостта без събития (първичен показател за ефикасност, където събития са били смърт, рецидив или прогресия на лимфома или въвеждане на ново антилимфомно лечение) ( $p = 0,0001$ ). Изчислената медиана на продължителност на преживяемостта без събития по Kaplan-Meier е 35 месеца в групата с R-СНОР в сравнение с 13 месеца в групата с СНОР, което представлява намаление на риска с 41%. На 24-ти месец изчислената обща преживяемост е 68,2% в групата с R-СНОР в сравнение с 57,4% в групата с СНОР. Последващият анализ на продължителността на общата преживяемост, направен при медиана на продължителността на проследяване от 60 месеца, е потвърдил ползата от лечението с R-СНОР в сравнение с СНОР ( $p = 0,0071$ ), представляваща намаление на риска с 32%.

Анализът на всички вторични показатели (степен на повлияване, преживяемост без прогресия, преживяемост без заболяване, продължителност на повлияване) потвърждава ефекта от лечението с R-СНОР в сравнение с СНОР. Степента на пълно повлияване след цикъл 8 е 76,2% в групата с R-СНОР и 62,4% в групата с СНОР ( $p=0,0028$ ). Рискът от прогресия на заболяването е намален с 46%, а рискът от рецидив – с 51%.

Във всички подгрупи пациенти (пол, възраст, IPI, коригирана по възраст, степен по Ann Arbor, ECOG,  $\beta$ 2-микроглобулин, LDH, албумин, В-симптоми, масивно заболяване, екстранодални локализации, засягане на костния мозък) съотношението на риска за преживяемост без събития и обща преживяемост (R-СНОР в сравнение с СНОР) е под 0,83 и 0,95 съответно. Лечението с R-СНОР е свързано с подобрене на изхода както при пациентите с висок риск, така и при тези с нисък риск според IPI, коригирана по възраст.

#### Клинико-лабораторни данни

При 67 пациенти, изследвани за човешки анти-миши антитела (НАМА), не се наблюдава отговор. От 356 пациенти, изследвани за НАСА, положителни са били 1,1% (4 пациенти).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ритуксимаб във всички подгрупи на педиатричната популация при фоликуларен лимфом. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Фармакокинетиката на ритуксимаб след прилагане на еднократна доза MabThera за подкожно приложение  $375 \text{ mg/m}^2$ ,  $625 \text{ mg/m}^2$  и  $800 \text{ mg/m}^2$  е сравнима с MabThera за интравенозно приложение в доза  $375 \text{ mg/m}^2$  при пациенти с ФЛ. След подкожно приложение, абсорбцията на ритуксимаб е бавна, максимални концентрации се достигат около 3 дни след приложението. Въз основа на популационен ФК анализ е изчислена абсолютна бионаличност 71%. Експозицията на ритуксимаб нараства пропорционално на дозата за дозовия диапазон от  $375 \text{ mg/m}^2$  до  $800 \text{ mg/m}^2$  подкожно. Фармакокинетичните параметри, като клирънс, обем на разпределение и елиминационен полуживот, са сравними между двете лекарствени форми.

#### *Изпитване BP22333 (SparkThera)*

Двуетапно изпитване фаза Ib за изследване на фармакокинетиката, безопасността и поносимостта на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение при пациенти с фоликуларен лимфом (ФЛ), като част от поддържащо лечение.

В етап 2, MabThera лекарствена форма за подкожно приложение с фиксирана доза  $1400 \text{ mg}$  е прилагана като подкожна инжекция по време на поддържащо лечение, след най-малко един цикъл с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение при пациенти с ФЛ, които са се повлияли от предишно лечение с MabThera за интравенозно приложение по време на индукцията.

Сравняването на данните за прогнозираната медиана на  $C_{max}$  за MabThera лекарствена форма за подкожно приложение и за интравенозно приложение е обобщено в Таблица 7.

**Таблица 7: Изпитване BP22333 (SparkThera): Абсорбция – Фармакокинетични параметри на MabThera за подкожно приложение в сравнение с MabThera за интравенозно приложение**

	MabThera подкожно	MabThera интравенозно
Прогнозирана медиана на $C_{max}$ (през 2мес) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Прогнозирана медиана на $C_{max}$ (през 3мес) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Медианата на  $T_{max}$  при MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е приблизително 3 дни, в сравнение с  $T_{max}$  в края или близо до края на инфузията при интравенозната лекарствена форма.

#### *Изпитване BO22334 (SABRINA)*

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение с фиксирана доза 1400 mg е прилагана в продължение на 6 цикъла подкожно по време на индукцията на 3-седмични интервали след първи цикъл с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение при нелекувани преди това пациенти с ФЛ в комбинация с химиотерапия. Серумната  $C_{max}$  на ритуксимаб на цикъл 7 е сходна между двете групи на лечение, с геометрични средни (CV%) стойности съответно 250,63 (19,01)  $\mu\text{g/ml}$  и 236,82 (29,41)  $\mu\text{g/ml}$  за интравенозната и подкожната лекарствена форма, с получено геометрично средно съотношение ( $C_{max, SC}/C_{max, IV}$ ) 0,941 (90% CI: 0,872, 1,015).

#### Разпределение/Елиминиране

Геометричната средна стойност на  $C_{trough}$  и геометричната средна стойност на  $AUC_{0-t}$  от изпитванията BP22333 и BO22334 са обобщени в таблица 8.

**Таблица 8: Разпределение/Елиминиране - Фармакокинетични параметри на MabThera за подкожно приложение в сравнение с MabThera за интравенозно приложение**

<b>Изпитване BP22333 (SparkThera)</b>				
	Геометрична средна $C_{trough}$ (през 2мес) $\mu\text{g/ml}$	Геометрична средна $C_{trough}$ (през 3мес) $\mu\text{g/ml}$	Геометрична средна AUCт цикл 2 (през 2 мес) $\mu\text{g.ден /ml}$	Геометрична средна AUCт цикл 2 (през 3 мес) $\mu\text{g.ден/ml}$
MabThera лекарствена форма за подкожно приложение	32,2	12,1	5430	5320
MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение	25,9	10,9	4012	3947
<b>Изпитване BO22334 (SABRINA)</b>				
	Геометрични средни стойности на $C_{trough}$ на цикл 8 преди дозата $\mu\text{g/ml}$		Геометрични средни стойности на AUC на цикл 7 $\mu\text{g.ден/ml}$	
MabThera лекарствена форма за подкожно приложение	134,6		3778	
MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение	83,1		2734	

При един популационен фармакокинетичен анализ при 403 пациенти с фоликуларен лимфом, които са получавали подкожно и/или интравенозно MabThera, еднократно или многократно инфузии с MabThera като монотерапия или в комбинация с химиотерапия, популационните изчисления на неспецифичния клирънс ( $CL_1$ ), началния специфичен клирънс ( $CL_2$ ), вероятно с приноса на В клетките или туморното натоварване, и обема на разпределение в централния компартимент ( $V_1$ ) са съответно 0,194 л/ден, 0,535 л/ден и 4,37 л/ден. Изчисленият медианен терминален елиминационен полуживот на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е 29,7 дни (граница 9,9 до 91,2 дни). Наборът от данни за анализ съдържа 6003 количествени проби от 403 пациенти, на които ритуксимаб е прилаган подкожно и/или интравенозно в изпитвания BP22333 (3736 проби от 277 пациенти) и BO22334 (2267 проби от 126 пациенти). Двадесет и девет (0,48%) наблюдения след дозата (всички от изпитване BP22333) са под границата за количествено определяне. Не са наблюдавани липсващи коварианти, с изключение на изходния брой на В-клетките. Изходният туморен товар е бил наличен само в изпитване BO22334.

#### Специални популации

В клиничното изпитване BO22334 е наблюдаван ефект между размера на тялото и съотношенията на експозицията в цикл 7 между ритуксимаб лекарствена форма за подкожно приложение 1400 mg през 3 седмици и ритуксимаб лекарствена форма за интравенозно приложение 375 mg/m<sup>2</sup> през 3 седмици, със съотношения на  $C_{trough}$  2,29, 1,31, и 1,41 съответно при пациенти с малка, средна и голяма телесна повърхност (ПТП) (малка ПТП  $\leq 1,70 \text{ m}^2$ ,  $1,70 \text{ m}^2 < \text{средна ПТП} < 1,90 \text{ m}^2$ , голяма ПТП  $\geq 1,90 \text{ m}^2$ ). Съответстващите съотношения на AUCт са 1,66, 1,17 и 1,32.

Няма данни за клинично значима зависимост на фармакокинетиката на ритуксимаб от възрастта и пола.

Анти-ритуксимаб антитела са установени само при 13 пациенти и не са довели до клинично значимо повишаване на клирънса при стационарно състояние.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Ритуксимаб е показал висока специфичност по отношение на CD20 антигена на В-клетките. Проучванията за токсичност при дългоопашати макаци не са показали друг ефект освен очакваното фармакологично обусловено намаляване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидната тъкан.

Проведени са проучвания за токсичност за развитието при дългоопашати макаци в дози до 100 mg/kg (третиране от 20-ти до 50-ти ден на бременността), които не са показали данни за токсичност по отношение на фетуса, дължаща се на ритуксимаб. Наблюдавано е доза-зависимо, фармакологично обусловено намаление на В-клетките в лимфоидните органи на фетуса, което персистира постнатално и е съпроводено с намаление на нивата на IgG в засегнатите новородени животни. Броят на В-клетките се е върнал към нормата при тези животни до 6 месеца след раждането, като реакцията към имунизация не е компрометирана.

Стандартни тестове за мутагенност не са провеждани, тъй като тези тестове не са уместни при тази молекула. Не са провеждани продължителни проучвания върху животни за установяване на карциногенния потенциал на ритуксимаб.

Не са провеждани специфични проучвания за определяне на ефектите на ритуксимаб или rHuPH20 върху фертилитета. В проучванията за обща токсичност при дългоопашати макаци не са наблюдавани вредни ефекти върху репродуктивните органи при мъжките или женските. Освен това, rHuPH20 не оказва влияние върху качеството на спермата.

В проучвания върху ембриофеталното развитие при мишки, rHuPH20 предизвиква намалено тегло на фетуса и загуба на имплантация при системни експозиции, надхвърлящи в достатъчна степен терапевтичната експозиция при хора.

Няма данни за дисморфогенеза (т.е. тератогенеза) в резултат на системна експозиция на rHuPH20.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

L-хистидин

L-хистидин хидрохлорид монохидрат

$\alpha,\alpha$ -трехалоза дихидрат

L-метионин

Полисорбат 80

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Не са наблюдавани несъвместимости между MabThera лекарствена форма за подкожно приложение и материала за спринцовка от полипропилен или поликарбонат или неръждаемата стомана на иглите за прехвърляне и инжектиране и полиетиленовите Луер конусовидни запушалки.

### 6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

30 месеца

След първо отваряне

След прехвърляне от флакона в спринцовката, разтворът на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е физически и химически стабилен в продължение на 48 часа при 2°C –

8°C и след това в продължение на 8 часа при 30°C на разсеяна дневна светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, приготвянето трябва да се извърши при контролирани и валидирани асептични условия. Времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне вижте точка 6.3.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, с алуминиева обкатка и розов пластмасов отчупващ се диск, съдържащ 1400 mg/11,7 ml ритуксимаб.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

MabThera се доставя в стерилни, апиrogenни флакони за еднократна употреба, без консерванти. Върху флаконите има отлепващ се стикер, на който са отбелязани количеството на активното вещество в дозова единица, пътят на въвеждане и показанието. Преди употреба стикерът трябва да се отлепи от флакона и да се залепи върху спринцовката. Следните точки трябва стриктно да се спазват по отношение на използването и изхвърлянето на спринцовки и други остри медицински инструменти:

- Иглите и спринцовките не трябва да се използват повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри отпадъци (непробиваем контейнер за еднократна употреба).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 2 юни 1998 г.

Дата на последно подновяване: 2 юни 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>



## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml съдържа 120 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон съдържа 1600 mg/13,4 ml ритуксимаб.

Ритуксимаб е продукт на генното инженерство, химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Антитялото се получава от клетъчна суспензионна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер) и е пречистено с афинитетна и йонообменна хроматография, включително процедури за специфично вирусно инактивиране и отстраняване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

Бистра до опалесцентна, безцветна до жълтеникава течност.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

MabThera е показан при възрастни в комбинация с химиотерапия за лечение на пациенти с нелекувана преди това и рецидивираща/рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). Има само ограничени данни за ефикасността и безопасността при пациенти, лекувани преди това с моноклонални антитела, включително MabThera, или пациенти, рефрактерни на предшестващо лечение с MabThera плюс химиотерапия.

Вижте точка 5.1 за допълнителна информация.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

MabThera трябва да се прилага под внимателното наблюдение на опитен лекар и при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация (вж. точка 4.4).

Преди всяко приложение на MabThera трябва винаги да се прави премедикация, състояща се от антипиретик и антихистамин, напр. парацетамол и дифенхидрамин.

Трябва да се обмисли премедикация с глюкокортикоиди, ако MabThera не се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща глюкокортикоиди.

#### Дозировка

Препоръчителната доза на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, използвана при възрастни пациенти, е подкожна инжекция на фиксирана доза 1600 mg, независимо от телесната повърхност на пациента.

Преди започване на подкожните инжекции с MabThera, всички пациенти трябва винаги да получават предварително една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия, като се използва интравенозна лекарствена форма на MabThera (вж. точка 4.4).

Ако пациентите не са били в състояние да получат една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия преди преминаването, те трябва да продължат следващите цикли с интравенозна лекарствена форма на MabThera, докато успешно се приложи пълна интравенозна доза.

Поради това, преминаването към MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е възможно само при втория или следващите цикли на лечение.

Важно е да се проверят етикетите на лекарствения продукт, за да е сигурно, че на пациента се прилага съответната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение) и количество на активното вещество в дозова единица, които са предписани.

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение не е предназначена за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция. Количеството активно вещество в дозова единица 1600 mg е предназначено само за подкожно приложение при ХЛЛ.

При пациенти с ХЛЛ се препоръчва профилактика с адекватно хидратиране и приложение на урикостатици, започваща 48 часа преди началото на терапията, за намаляване на риска от синдром на туморен лизис. При пациенти с ХЛЛ с брой лимфоцити  $> 25 \times 10^9/l$  се препоръчва да се прилага преднизон/преднизолон 100 mg интравенозно малко преди приложението на MabThera, за намаляване на честотата и тежестта на острите реакции към инфузията и/или синдром на освобождаване на цитокини.

Препоръчителната доза на MabThera в комбинация с химиотерапия при нелекувани преди това пациенти и пациенти с рецидив/рефрактерни пациенти е: MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложена на ден 0 от първия цикъл на лечение, последвана от MabThera лекарствена форма за подкожно приложение с фиксирана доза 1600 mg на цикъл, инжектиран на ден 1 от всеки последващ цикъл (общо 6 цикъла). Химиотерапията трябва да се прилага след приложението на MabThera.

#### Коригиране на дозата по време на лечението

Не се препоръчва намаляване на дозата на MabThera. Когато MabThera се прилага в комбинация с химиотерапия, трябва да се прилага стандартното намаляване на дозата при химиотерапевтичните лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на MabThera при деца на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

##### *Старческа възраст*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (възраст  $>65$  години).

#### Начин на приложение

##### *Подкожни инжекции*

MabThera 1600 mg, лекарствена форма за подкожно приложение трябва да се прилага само като подкожна инжекция за около 7 минути. Иглата за подкожно инжектиране трябва да бъде закрепена към спринцовката непосредствено преди приложение, за да се избегне възможно запушване на иглата.

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение трябва да се инжектира подкожно в коремната стена и никога в области, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, твърда, или на места, където има бенки или белези.

Няма данни за поставяне на инжекцията в други места на тялото, затова инжекциите трябва да се ограничат до коремната стена.

По време на курса на лечение с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, за предпочитане е други лекарствени продукти за подкожно приложение да се прилагат на различни места.

Ако инжекцията се прекъсне, тя може да се възобнови на същото място или може да се използва друго място, ако е необходимо.

#### *Приложение чрез интравенозна инфузия*

Трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта (КХП) на MabThera 100 mg и 500 mg концентрат за инфузионен разтвор за информацията относно указанията за дозиране и начин на приложение.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, или към миши протеини, хиалуронидаза, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да се отбележат ясно (или да се обявят) в картоната на пациента.

Информацията, представена в точка 4.4, се отнася за употребата на MabThera за подкожно приложение при одобрените показания *Лечение на неходжкинов лимфом* (количество на активното вещество в дозова единица 1400 mg) и *Лечение на ХЛЛ* (количество на активното вещество в дозова единица 1600 mg). За информация, свързана с другите показания, моля направете справка с КХП на MabThera за интравенозно приложение.

#### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Употребата на MabThera може да е свързана с повишен риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, предполагащи наличие на ПМЛ. Ако съществува подозрение за ПМЛ, по-нататъшното приложение трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ. Специалистът трябва да направи оценка на състоянието на пациента, за да прецени, дали симптомите показват нарушена неврологична функция, а при такава – дали тези симптоми предполагат вероятна проява на ПМЛ. Трябва да се обмисли консултация с невролог според клиничните показания.

Ако съществува подозрение, трябва да се обмисли допълнително изследване, включително ядрено-магнитен резонанс, за предпочитане с контраст, изследване на гръбначно-мозъчната течност за JC вирусна ДНК и многократни неврологични прегледи.

Лекарят трябва да бъде изключително внимателен за симптоми, предполагащи ПМЛ, които пациентът може и да не забележи (напр. когнитивни, неврологични или психични симптоми).

Пациентите трябва също да бъдат посъветвани да уведомят партньора си или лицето, което се грижи за тях, за лечението им, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът не е забелязал.

Ако пациентът развие ПМЛ, приложението на MabThera трябва окончателно да се преустанови.

Наблюдавани са последващо възстановяване на имунната система при имунокомпрометирани пациенти с ПМЛ, стабилизиране или подобряване на резултатите. Все още не е известно дали ранното откриване на ПМЛ и прекратяване на лечението с MabThera може да доведе до подобно стабилизиране или подобряване на резултатите.

#### Реакции, свързани с инфузията/приложението

Лечението с MabThera се свързва с реакции, предизвикани от инфузията/приложението, които може да се дължат на освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Синдромът на освобождаване на цитокини може да е клинично неразличим от остри реакции на свръхчувствителност.

Серията от реакции, които включват синдром на освобождаване на цитокини, тумор-лизис синдром и анафилактични и реакции на свръхчувствителност, са описани по-долу. Те не са конкретно свързани с начина на приложение на MabThera и може да се наблюдават и при двете лекарствени форми.

Има съобщения за тежки реакции, свързани с инфузията, с фатален изход по време на постмаркетинговата употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение, с начало, вариращо от 30 минути до 2 часа след започване на първата интравенозна инфузия на MabThera. Те се характеризират с белодробни събития и в някои случаи включват бърз туморен разпад и признаци на тумор-лизис синдром в допълнение към фебрилитет, втрисане, тръпки, хипотония, уртикария, ангиоедем и други симптоми (вж. точка 4.8).

Тежкия синдром на освобождаване на цитокини се характеризира с тежка диспнея, често съпроводена с бронхоспазъм и хипоксия, в допълнение към фебрилитет, втрисане, тръпки, уртикария и ангиоедем. Този синдром може да има връзка с някои от признаците на синдрома на туморен разпад, като хиперурикемия, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперфосфатемия, остра бъбречна недостатъчност, повишена лактат дехидрогеназа (ЛДХ) и може да е свързан с остра дихателна недостатъчност и смърт. Острата дихателна недостатъчност може да бъде съпроводена от събития като белодробен интерстициален инфилтрат или оток, визуализиращи се при рентгенографско изследване на гръдния кош. Синдромът често се проявява до един или два часа от началото на първата инфузия. Пациентите с анамнеза за белодробна недостатъчност или тези с белодробен туморен инфилтрат може да са изложени на по-висок риск по отношение на неблагоприятна прогноза и трябва да бъдат лекувани особено внимателно. При пациентите, които развият тежък синдром на освобождаване на цитокини, инфузията трябва незабавно да се преустанови (вж. точка 4.2) и трябва да им се приложи агресивно симптоматично лечение. Тъй като първоначалното подобрене на клиничните симптоми може да бъде последвано от влошаване, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани, докато тумор-лизис синдром и белодробен инфилтрат отзвучат или се изключат диагностично подобни състояния. По-нататъшното лечение на пациенти, при които има пълно отзвучаване на признаци и симптоми, рядко води до повторно развитие на тежък синдром на освобождаване на цитокини.

Пациенти с висока степен на туморен товар или с висок брой ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) циркулиращи злокачествени клетки, като пациенти с ХЛЛ, при които може да има по-висок риск от особено тежко протичащ синдром на освобождаване на цитокини, трябва да се лекуват изключително внимателно. Тези пациенти трябва да бъдат много внимателно проследявани при първата инфузия. Трябва да се прецени доколко при тези пациенти е подходящо да се намали скоростта на вливане при първата инфузия или да се раздели дозата в два дни през първия цикъл и при следващите цикли, ако броят на лимфоцитите е все още  $> 25 \times 10^9/l$ .

Има съобщения за анафилактични и други реакции на свръхчувствителност след интравенозно приложение на протеини при пациентите. За разлика от синдрома на освобождаване на цитокини, истинските реакции на свръхчувствителност обикновено се развиват минути след започване на инфузията. При приложение на MabThera трябва да има на разположение лекарствени продукти за лечение на реакции на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция, напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюкокортикоиди. Клиничните прояви на анафилаксията може да наподобяват клиничните прояви на синдрома на освобождаване на цитокини (описан по-горе). Реакциите, свързани със свръхчувствителност, се съобщават по-рядко от тези, свързани с освобождаване на цитокини.

Други реакции, съобщени в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно мъждене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения.

Тъй като по време на приложението на MabThera може да се развие хипотония, трябва да се обмисли спиране на антихипертензивните лекарства 12 часа преди да се приложи MabThera.

Различни видове нежелани реакции, свързани с инфузията се наблюдават при 77% от пациентите, лекувани с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение (включително синдром на освобождаване на цитокини, съпроводен с хипотония и бронхоспазъм при 10% от пациентите), вж. точка 4.8. Тези симптоми обикновено са обратими при прекъсване на инфузията с MabThera и прилагане на антипиретици, антихистамини и понякога кислород, интравенозно физиологичен разтвор или бронходилататори, а при нужда и глюкокортикоиди. За тежките реакции, моля, вижте синдром на освобождаване на цитокини по-горе.

Реакции, свързани с приложението, са наблюдавани при до 50% от пациентите, лекувани с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение в клиничните изпитвания. Реакциите, настъпващи в рамките на 24 часа след подкожно инжектиране, включват главно еритема, сърбеж, обрив и реакции на мястото на инжектиране, като болка, подуване и зачервяване, и обикновено са леки или умерени (степен 1 или 2) и с преходен характер (вж. точка 4.8).

Локалните кожни реакции са много чести при пациенти, получаващи MabThera подкожно в клиничните изпитвания. Симптомите включват болка, подуване, втвърдяване, кървене, еритема, сърбеж и обрив (вж. точка 4.8). Някои локални кожни реакции се наблюдават повече от 24 часа след подкожното приложение на MabThera. По-голямата част от локалните кожни реакции, наблюдавани след приложение на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, са леки или умерени и отзвучават без специфично лечение.

Преди започване на подкожните инжекции с MabThera, всички пациенти трябва винаги да получават предварително една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия, като се използва интравенозна лекарствена форма на MabThera. Най-висок риск от поява на реакция, свързана с приложението, по принцип се наблюдава при първия цикъл. Започването на лечението с интравенозна инфузия на MabThera ще даде възможност за по-добро овладяване на реакциите, свързани с приложението чрез забавяне или спиране на интравенозната инфузия.

Ако пациентите не са били в състояние да получат една пълна доза на MabThera чрез интравенозна инфузия преди преминаването, те трябва да продължат следващите цикли с интравенозна лекарствена форма на MabThera, докато успешно се приложи пълна интравенозна доза. Поради това, преминаването към MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е възможно само при втория или следващите цикли на лечение.

Както при интравенозната лекарствена форма, MabThera лекарствена форма за подкожно приложение трябва да се прилага при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресуситация и под внимателното наблюдение на опитен лекар. Преди всяка доза на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение трябва винаги да се прави премедикация, състояща се от аналгетик/антипиретик и антихистамин. Премедикация с глюкокортикоиди също трябва да се има предвид.

Пациентите трябва да се наблюдават в продължение на най-малко 15 минути след подкожно приложение на MabThera. По-дълъг период може да е подходящ при пациенти с повишен риск от реакции на свръхчувствителност.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако възникнат симптоми, предполагащи тежка свръхчувствителност или синдром на освобождаване на цитокини по всяко време след приложение на лекарствения продукт.

### Сърдечни нарушения

При пациенти, лекувани с MabThera, се наблюдават ангина пекторис, сърдечни аритмии като предсърдно мъждене и трептене, сърдечна недостатъчност и/или инфаркт на миокарда. Поради това, пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване и/или кардиотоксична химиотерапия трябва внимателно да се проследяват.

### Хематологична токсичност

Независимо че MabThera при монотерапия няма миелосупресивен ефект, е необходимо повишено внимание, когато се обмисля лечение при пациенти с брой на неутрофилните гранулоцити  $< 1,5 \times 10^9/L$  и/или брой на тромбоцитите  $< 75 \times 10^9/L$ , тъй като клиничният опит при тази популация е ограничен. MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение е прилаган при 21 пациенти, на които е направена автоложна костно-мозъчна трансплантация, и при други рискови групи с вероятност от потисната костно-мозъчна функция, без да индуцира миелотоксичност.

По време на лечението с MabThera е необходимо редовно да се изследва пълна кръвна картина, включително брой на неутрофили и тромбоцити.

### Инфекции

По време на лечението с MabThera може да възникнат сериозни инфекции, включително с фатален изход (вж. точка 4.8). MabThera не трябва да се прилага при пациенти с активна, тежка инфекция (напр. туберкулоза, сепсис и опортюнистични инфекции, вж. точка 4.3).

Лекарите трябва да бъдат предпазливи, когато обмислят употребата на MabThera при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или съпътстващи състояния, които може допълнително да предразположат пациентите към сериозни инфекции (вж. точка 4.8).

Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В при пациенти, получаващи MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение, включително фулминантен хепатит с фатален изход. Повечето от тези пациенти са били подложени също и на цитотоксична химиотерапия. Ограничената информация от едно проучване при пациенти с рецидивирала/рефрактерна ХЛЛ предполага, че лечението с MabThera може също да влоши изхода от първични хепатит В инфекции. При всички пациенти трябва да се извършва скрининг за вируса на хепатит В (HBV) преди започване на лечението с MabThera. Като минимум, това трябва да включва HBsAg-статус и HBcAb-статус. Те могат да бъдат допълнени с други подходящи маркери, съгласно местните ръководства. Пациентите с активен хепатит В не трябва да се лекуват с MabThera. Пациентите с положителна за хепатит В серология (HBsAg или HBcAb) трябва да се консултират с експерти по чернодробно заболяване преди започване на лечението и трябва да се наблюдават и лекуват съгласно местните медицински стандарти, с цел да се предотврати повторно активиране на хепатит В.

По време на постмаркетинговата употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение при ХЛЛ има съобщения за много редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.8). Повечето от пациентите са получавали ритуксимаб

в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хематопоетични стволови клетки.

### Имунизация

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след лечение с MabThera не е проучвана при пациенти с НХЛ и ХЛЛ и ваксинирането с живи вирусни ваксини не се препоръчва. Пациентите, лекувани с MabThera, може да получават убити ваксини. Степента на повлияване към убитите ваксини, обаче, може да бъде намалена. В едно нерандомизирано проучване пациентите с рецидивирал нискостепенен НХЛ, получавали монотерапия с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение, са имали по-ниска степен на повлияване към ваксинация с тетанус антиген, в сравнение със здрави нелекувани контроли (16% спрямо 81%) и Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) неоантиген (4% спрямо 69%, когато са оценявани за > двукратно увеличение на титъра на антителата). Като се имат предвид приликите между двете заболявания, се приема, че при пациентите с ХЛЛ резултатите биха били подобни, но това не е изследвано в клинични изпитвания.

Средните титри на антителата преди лечението срещу набор от антигени (*Streptococcus pneumoniae*, грип А, заушка, рубеола и варицела) са били поддържани поне 6 месеца след лечението с MabThera.

### Кожни реакции

Има съобщения за тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Засега има ограничени данни за вероятните лекарствени взаимодействия на MabThera.

При пациенти с ХЛЛ едновременното приложение с MabThera изглежда няма ефект върху фармакокинетиката на флударабин или циклофосфамид. Освен това, няма видим ефект на флударабин и циклофосфамид върху фармакокинетиката на MabThera.

Пациенти с титър на човешки анти-миши антитела или човешки анти-химерни антитела (НАМА/НАСА) може да развият алергични реакции или реакции на свръхчувствителност при прилагане на други моноклонални антитела с диагностична или терапевтична цел.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Контрацепция при мъже и жени

Поради продължителното време на задържане на ритуксимаб при пациенти с намален брой В-клетки, жените с детороден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и 12 месеца след лечението с MabThera.

### Бременност

Известно е, че IgG имуноглобулините преминават плацентарната бариера.

Нивата на В-клетките при новородени след експозиция на MabThera при майката, не са изследвани в клинични изпитвания. Няма достатъчно и добре контролирани данни от проучвания при бременни жени, има съобщения обаче за преходно изчерпване на В-клетките и лимфоцитопения при някои кърмачета, родени от майки с експозиция на MabThera по време на бременността. Подобни ефекти са наблюдавани в проучванията при животни (вж. точка 5.3).

Поради тези причини MabThera не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза не надвишава потенциалния риск.

### Кърмене

Не е известно дали ритуксимаб се екскретира с кърмата при човека. Независимо от това, тъй като майчините IgG се екскретират в кърмата и ритуксимаб се открива в млякото на маймуни с лактация, жените не трябва да кърмят, докато се лекуват с MabThera и 12 месеца след лечение с MabThera.

### Фертилитет

Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритуксимаб или рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20) върху репродуктивните органи.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на MabThera върху способността за шофиране и работа с машини, въпреки, че данните за фармакологичната активност и нежеланите реакции, съобщени до момента, показват, че MabThera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Информацията, представена в тази точка, се отнася за употребата на MabThera в онкологията. За информация, свързана с автоимунните показатели, моля, направете справка с КХП на MabThera за интравенозно приложение.

### Обобщение на профила на безопасност

По време на програмата за разработване, профилът на безопасност на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е бил сравним с този на лекарствената форма за интравенозно приложение, с изключение на локални кожни реакции.

Локалните кожни реакции, включително реакции на мястото на инжектиране, са били много чести при пациенти, получаващи MabThera лекарствена форма за подкожно приложение.

Съобщени са локални кожни реакции, при до 20% от пациентите, получаващи MabThera подкожно, в изпитването фаза 3 SABRINA (BO22334) при НХЛ. Най-честите локални кожни реакции в групата с подкожно приложение на MabThera са еритем на мястото на инжектиране (13%), болка на мястото на инжектиране (7%) и оток на мястото на инжектиране (4%).

Събитията, наблюдавани след подкожно приложение, са били леки или умерени, с изключение на един пациент, който е съобщил за локална кожна реакция с интензитет от степен 3 (обрив на мястото на инжектиране), след първото подкожно приложение на MabThera (цикъл 2).

Локалните кожни реакции от всяка степен в групата с подкожно приложение на MabThera са били най-чести по време на първия цикъл на подкожно приложение (цикъл 2), последван от втория, като честотата намалява със следващите инжекции. Подобни събития са наблюдавани в изпитване SAWYER (BO25341) при ХЛЛ и се съобщават при до 42% от пациентите в рамките с подкожно приложение на MabThera. Най-честите локални кожни реакции са еритем на мястото на инжектиране (26%), болка на мястото на инжектиране (16%) и оток на мястото на инжектиране (5%). Двама пациенти в изпитване SAWYER са получили локални кожни реакции степен 3 (еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране и оток на мястото на инжектиране).



Нежелани реакции, съобщени при употреба на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение

Рискът от остри реакции, свързани с приложението при подкожната лекарствена форма на MabThera е оценен в три клинични изпитвания: SparkThera и SABRINA (двете изпитвания при НХЛ) и изпитване SAWYER при ХЛЛ.

В изпитване SABRINA, тежки реакции, свързани с приложението (степен  $\geq 3$ ) са съобщени при двама пациенти (2%) след подкожно приложение на MabThera. Тези реакции са обрив на мястото на инжектиране и сухота в устата от степен 3.

В изпитване SparkThera не са съобщени тежки реакции, свързани с приложението.

В SAWYER (BO25341) тежки реакции, свързани с приложението (степен  $\geq 3$ ), се съобщават при четирима пациенти (5%) след подкожно приложение на MabThera. Тези събития са тромбоцитопения степен 4 и тревожност степен 3, еритем на мястото на инжектиране и уртикария.

Нежелани реакции, съобщени при употреба на MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение

*Опит с неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия*

Общият профил на безопасност на MabThera при неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия се основава на данни от пациенти от клинични изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение. Тези пациенти са лекувани или с монотерапия с MabThera (като въвеждащо лечение или като поддържащо лечение след въвеждащо лечение) или в комбинация с химиотерапия.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, получаващи MabThera, са реакции, свързани с инфузията, които възникват при повечето пациенти по време на първата инфузия. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е под 1% след осем дози MabThera.

Инфекциозни събития (предимно бактериални и вирусни) възникват при приблизително 30-55% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с НХЛ и при 30-50% от пациентите по време на клиничните изпитвания при пациенти с ХЛЛ.

Най-често съобщаваните или наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции са:

- Реакции, свързани с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини, тумор-лизис синдром), вижте точка 4.4.
- Инфекции, вижте точка 4.4.
- Сърдечносъдови нарушения, вижте точка 4.4.

Другите съобщени сериозни НЛР включват реактивиране на хепатит В и ПМЛ (вж. точка 4.4.)

Честотата на НЛР, съобщени при прилагане на MabThera самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Според честотата се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

НЛР, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение, за честотата на които не може да бъде направена оценка, се изброяват като “с неизвестна честота”.

Табличен списък на нежеланите реакции

**Таблица 1 НЛР, съобщени при клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти със заболяване НХЛ и ХЛЛ, лекувани с монотерапия/поддържаща терапия с MabThera или в комбинация с химиотерапия**

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	Бактериални инфекции, вирусни инфекции, + бронхит	Сепсис, +пневмония, +фебрилна инфекция, +херпес зостер, +инфекция на дихателните пътища, микотични инфекции, инфекции с неизвестна етиология, +остър бронхит, +синусит, хепатит В <sup>1</sup>		Сериозна вирусна инфекция <sup>2</sup>		
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Неутропения, левкопения, +фебрилна неутропения, +тромбоцитопения	Анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	Нарушения на коагулацията, апластична анемия, хемолитична анемия, лимфаденопатия		Преходно повишение на серумните нива на IgM <sup>3</sup>	Късна неутропения <sup>3</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	Реакции, свързани с инфузията <sup>4</sup> , ангиоедем	Свърхчувствителност		Анафилаксия	Тумор-лизис синдром, синдром на освобождаване на цитокини <sup>4</sup> , серумна болест	Свързана с инфузията, остра обратима тромбоцитопения <sup>4</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Хипергликемия, намаление на теглото, периферен оток, оток на лицето, увеличение на LDH, хипокалциемия				
<b>Психични нарушения</b>			Депресия, нервност			
<b>Нарушения на нервната система</b>		Парестезия, хипоестезия, агитация, безсъние, вазодилатация, замайване, тревожност	Дизгеузия		Периферна невропатия, парализа на лицеви нерв <sup>5</sup>	Краниална невропатия, загуба на друга сетивност <sup>5</sup>
<b>Нарушения на очите</b>		Нарушения на съзвотделянето, конюнктивит			Тежко увреждане на зрението <sup>5</sup>	
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>		Шум в ушите, болка в ушите				Загуба на слуха <sup>5</sup>

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения		+Миокарден инфаркт <sup>4 и 6</sup> , аритмия, +предсърдно мъждене, тахикардия, +сърдечно нарушение	+Левокамерна недостатъчност, +надкамерна тахикардия, +камерна тахикардия, +стенокардия, +миокардна исхемия, брадикардия	Тежки сърдечни нарушения <sup>4 и 6</sup>	Сърдечна недостатъчност <sup>4 и 6</sup>	
Съдови нарушения		Хипертония, ортостатична хипотония, хипотония			Васкулит (предимно кожен), левкоцитокластичен васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм <sup>4</sup> , респираторно заболяване, болка в гърдите, диспнея, засилена кашлица, ринит	Астма, облитериращ бронхиолит, белодробно нарушение, хипоксия	Интерстициална белодробна болест <sup>7</sup>	Дихателна недостатъчност <sup>4</sup>	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане, диария, коремна болка, дисфагия, стоматит, запек, диспепсия, анорексия, дразнене в гърлото	Раздуване на корема		Перфорация на стомашно-чревния тракт <sup>7</sup>	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, +алопеция	Уртикария, изпотяване, нощно изпотяване, +нарушение на кожата			Тежки булозни кожни реакции, синдром на Stevens-Johnson токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) <sup>7</sup>	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения		Хипертонус, миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в шията, болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Бъбречна недостатъчност <sup>4</sup>	

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет, студени тръпки, астения, главоболие	Туморна болка, зачервяване на кожата, неразположение, простуден синдром, <sup>+</sup> умора, <sup>+</sup> треперене, <sup>+</sup> мултиорганна недостатъчност <sup>4</sup>	Болка на мястото на инфузия			
Изследвания	Понижени нива на IgG					
<p>За всеки термин, честотата се основава на реакции от всички степени (от леки до тежки), с изключение на термините, отбелязани с "+", при които честотата се основава само на тежките реакции (<math>\geq</math> от степен 3 по критериите за обща токсичност на NCI). Съобщава се само най-високата честота, наблюдавана в изпитванията.</p> <p><sup>1</sup> включва реактивиране и първични инфекции; честотата се основава на схема на лечение R-FC при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.</p> <p><sup>2</sup> вижте и раздел „Инфекции” по-долу.</p> <p><sup>3</sup> вижте и раздел „Хематологични нежелани реакции” по-долу.</p> <p><sup>4</sup> вижте и раздел „Реакции, свързани с инфузията” по-долу. Рядко се съобщават случаи с фатален изход.</p> <p><sup>5</sup> признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след приключване на терапията с MabThera.</p> <p><sup>6</sup> наблюдавани главно при пациенти с предшествващи сърдечни състояния и/или кардиотоксична химиотерапия и са свързани предимно с реакции, свързани с инфузията.</p> <p><sup>7</sup> включва случаи с фатален изход.</p>						

Следните термини се съобщават като нежелани събития по време на клиничните изпитвания, но са съобщавани с подобна или по-ниска честота в групите с MabThera в сравнение с контролните групи: хематотоксичност, неутропенична инфекция, инфекция на пикочните пътища, сензорно нарушение, пирексия.

Признаци и симптоми, предполагащи реакция, свързана с инфузията, се съобщават при над 50% от пациентите при клиничните изпитвания, включващи MabThera интравенозна лекарствена форма, и са наблюдавани предимно по време на първата инфузия, обикновено през първите един до два часа. Тези симптоми включват главно: фебрилитет, втрисане и студени тръпки. Други симптоми включват: зачервяване на кожата, ангиоедем, бронхоспазъм, повръщане, гадене, уртикария/обрив, умора, главоболие, дразнене в гърлото, ринит, сърбеж, болка, тахикардия, хипертония, хипотония, диспнея, диспепсия, астения и признаци на тумор-лизис синдром. Тежки реакции, свързани с инфузията (като бронхоспазъм, хипотония), възникват при до 12% от случаите. Други реакции, съобщавани в някои случаи, са миокарден инфаркт, предсърдно мъждене, белодробен оток и остра обратима тромбоцитопения. Обостряне на предхождащи сърдечни заболявания като ангина пекторис или застойна сърдечна недостатъчност, или тежки сърдечни нарушения (сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, предсърдно мъждене), белодробен оток, мултиорганна недостатъчност, тумор-лизис синдром, синдром на освобождаване на цитокини, бъбречна недостатъчност и дихателна недостатъчност се съобщават по-рядко или са с неизвестна честота. Честотата на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително при последващите инфузии и е <1% при пациентите към осмия цикъл на лечение с MabThera или съдържащо MabThera.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Инфекции*

MabThera предизвиква изчерпване на В-клетките при около 70 -80% от пациентите, но се свързва с намаляване на серумните имуноглобулини само при малък брой пациенти.

Локализирани кандидозни инфекции, както и херпес зостер, се съобщават с по-висока честота в групата на лечение, включващо MabThera, при рандомизирани проучвания. Тежки инфекции се съобщават при около 4% от пациентите, лекувани самостоятелно с MabThera. По-висока обща

честота на инфекции, включително инфекции степен 3 или 4, е наблюдавана по време на поддържащо лечение с MabThera до 2 години, в сравнение с групата на наблюдение. Няма кумулативна токсичност по отношение на инфекциите, които се съобщават по време на 2-годишния период на лечение. Освен това, по време на лечение с MabThera се съобщават и други сериозни вирусни инфекции - нововъзникнали, повторно активирани или обострени, някои от които фатални. Повечето от пациентите са получавали MabThera в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Пример за тези сериозни вирусни инфекции са инфекциите, причинени от херпесните вируси (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus и Herpes Simplex Virus), JC вирус (ПМЛ) и вируса на хепатит С. По време на клиничните изпитвания се съобщават също случаи на фатална ПМЛ след прогресия на заболяването и повторно лечение. Съобщават се случаи на повторно активиране на хепатит В, повечето от които при пациенти, получаващи MabThera в комбинация с цитотоксична химиотерапия. При пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ честотата на хепатит В инфекция степен 3/4 (реактивация и първична инфекция) е била 2% при R-FC спрямо 0% при FC. Наблюдавана е прогресия на сарком на Кароси при пациенти с предшестваш сарком на Кароси с експозиция на MabThera. Тези случаи са възникнали при неодобрен показания и повечето от пациентите са били HIV положителни.

#### *Хематологични нежелани реакции*

При клинични изпитвания с монотерапия с MabThera в продължение на 4 седмици при малка част от пациентите са наблюдавани хематологични отклонения, които обикновено са били леки и обратими. Съобщава се за тежка неутропения (степен 3/4) при 4,2%, анемия при 1,1% и тромбоцитопения при 1,7% от пациентите. По време на поддържащата терапия с MabThera в продължение на до 2 години, левкопения (5% спрямо 2%, степен 3/4) и неутропения (10% спрямо 4%, степен 3/4) се съобщават с по-висока честота в сравнение с групата на наблюдение. Честотата на тромбоцитопенията е била ниска (<1%, степен 3/4) и не са наблюдавани разлики между групите на лечение. В хода на лечението при проучвания с MabThera в комбинация с химиотерапия, левкопения степен 3/4 (R-CHOP 88% спрямо CHOP 79%, R-FC 23% спрямо FC 12%), неутропения степен 3/4 (R-CVP 24% спрямо CVP 14%; R-CHOP 97% спрямо CHOP 88%, R-FC 30% спрямо FC 19% при нелекувана преди това ХЛЛ), панцитопения степен 3/4 (R-FC 3% спрямо FC 1% при нелекувана преди това ХЛЛ) обикновено се съобщават с по-висока честота, отколкото само при химиотерапия. По-високата честота на неутропения при пациенти, лекувани с MabThera и химиотерапия, обаче, не е свързана с по-висока честота на инфекции и инфестации в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. При проучвания с MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение при нелекувана дотогава и рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ е установено, че при до 25% от пациентите, лекувани с R-FC, неутропенията е удължена (определена като брой неутрофили, оставащи под  $1 \times 10^9/l$  между ден 24 и 42 след последната доза) или възниква с късно начало (определена като брой неутрофили, оставащи под  $1 \times 10^9/l$  след 42 дни след последната доза при пациенти, които преди това не са имали удължаване на неутропенията или които са се възстановили преди ден 42) след лечение с MabThera плюс FC. Не се съобщават разлики в честотата на анемия. Има съобщения за случаи на късна неутропения, възникнала след повече от четири седмици след последната инфузия на MabThera. В проучването за лечение от първа линия за ХЛЛ, пациенти в стадий С по Binet са получили повече нежелани събития в рамото с R-FC в сравнение с рамото с FC (R-FC 83% спрямо FC 71%). При проучването с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ тромбоцитопения степен 3/4 се съобщава при 11% от пациентите в групата с R-FC в сравнение с 9% от пациентите в групата с FC.

В проучвания с MabThera при пациенти с макроглобулинемия на Waldenström са наблюдавани преходни повишения на серумните нива на IgM след започване на лечението, което може да бъде свързано с хипервискозитет и сродни симптоми. Преходното повишение на IgM обикновено се връща поне към изходното ниво в рамките на 4 месеца.

#### *Сърдечносъдови нежелани реакции*

Сърдечносъдови реакции по време на клиничните изпитвания с монотерапия с MabThera се съобщават при 18,8% от пациентите, като най-често съобщаваните събития са хипотония и хипертония. Съобщават се случаи на аритмия степен 3 или 4 (включително камерна и

надкамерна тахикардия) и ангина пекторис по време на инфузията. По време на поддържащата терапия, честотата на сърдечни нарушения степен 3/4 е сравнима при пациентите, лекувани с MabThera, и пациентите на наблюдение. Сърдечните събития се съобщават като сериозни нежелани събития (включително предсърдно мъждене, миокарден инфаркт, левокамерна недостатъчност, миокардна исхемия) при 3% от пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с до <1% от пациентите на наблюдение. При проучванията, оценяващи MabThera в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечни аритмии степен 3 и 4, предимно надкамерни аритмии, като тахикардия и предсърдно мъждене/трептене, е по-висока в R-CHOP групата (14 пациенти, 6,9%) в сравнение с CHOP групата (3 пациенти, 1,5%). Всички тези аритмии са възникнали или във връзка с инфузията на MabThera, или са били свързани с предразполагащи състояния като фебрилитет, инфекция, остър миокарден инфаркт или предшестващо респираторно или сърдечносъдово заболяване. Не е наблюдавана разлика между групата с R-CHOP и с CHOP по отношение на честотата на други сърдечни събития степен 3 и 4, включително сърдечна недостатъчност, миокардно заболяване и прояви на исхемична болест на сърцето. При ХЛЛ общата честота на сърдечни нарушения степен 3 или 4 е ниска както в проучването за лечение от първа линия (4% R-FC, 3% FC), така и при проучването при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ (4% R-FC, 4% FC).

#### *Дихателна система*

Има съобщения за случаи на интерстициална белодробна болест, някои от които завършили летално.

#### *Неврологични нарушения*

По време на периода на лечение (фаза на индукционно лечение, състояща се от R-CHOP за най-много осем цикъла), четирима пациенти (2%), лекувани с R-CHOP, всички със сърдечносъдови рискови фактори, са получили тромбоемболични мозъчно-съдови инциденти по време на първия цикъл на лечение. Не е имало разлика между групите на лечение по отношение на честотата на другите тромбоемболични събития. Напротив, трима пациенти (1,5%) в групата с CHOP са получили мозъчно-съдови събития, като всички са възникнали в периода на проследяване. При ХЛЛ общата честота на нарушения на нервната система степен 3 или 4 е ниска както в проучването за лечение от първа линия (4% R-FC, 4% FC), така и при проучването с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ (3% R-FC, 3% FC).

Съобщават се случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS). Признаците и симптомите включват зрителни нарушения, главоболие, гърчове и променен психичен статус, със или без свързана хипертония. Поставянето на диагноза PRES/RPLS изисква потвърждение с образна диагностика на мозъка. При съобщените случаи са съществували известни рискови фактори за PRES/RPLS, включително съпътстващи заболявания на пациентите, хипертония, имunosупресивна терапия и/или химиотерапия.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Перфорация на стомашно-чревния тракт, в някои случаи водеща до смърт, е наблюдавана при пациенти, получаващи MabThera при лечение на неходжкинов лимфом (НХЛ). В повечето от тези случаи MabThera е прилаган с химиотерапия.

#### *Нива на IgG*

При клиничното изпитване, оценяващо поддържащото лечение с MabThera при рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, медианата на нивата на IgG е била под долната граница на нормата (ДГН) (<7 g/l) след въвеждащо лечение, както в групата на наблюдение, така и в групата на MabThera. В групата на наблюдение, медианата на нивата на IgG след това се е повишила над ДГН, но е останала непроменена в групата на MabThera. Процентът на пациентите с нива на IgG под ДГН е бил около 60% в групата на MabThera през 2-годишния период на лечение, докато в групата на наблюдение е намалял (36% след 2 години).

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Много рядко се съобщава за токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson, някои от които с фатален изход.

*Субпопулации пациенти - монотерапия с MabThera*

Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години):

Честотата на НЛР от всякаква степен и НЛР степен 3/4 е подобна при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти ( $<65$  години).

Масивно заболяване:

Наблюдавана е по-висока честота на НЛР степен 3/4 при пациенти с масивно заболяване отколкото при пациенти без масивно заболяване (25,6% спрямо 15,4%). Честотата на НЛР от всякаква степен е подобна в тези две групи.

Повторно лечение:

Процентът на пациентите, съобщаващи НЛР по време на повторни курсове на лечение с MabThera, е подобен на процента пациенти, съобщаващи НЛР при първоначалната експозиция (за всички степени и НЛР със степен 3/4).

*Субпопулации пациенти – комбинирана терапия с MabThera*

Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години)

Честотата на нежелани събития от страна на кръвта и лимфната система степен 3/4 е по-висока при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти ( $< 65$  години) с нелекувана преди това или рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

От клиничните изпитвания при хора е налице ограничен опит с дози, по-високи от одобрената доза на интравенозната лекарствена форма на MabThera. Най-високата интравенозна доза на MabThera, изпитвана при хора досега е 5000 mg ( $2\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ ), изпитвана в проучване с повишаване на дозата при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия. Не са установени допълнителни сигнали по отношение на безопасността.

При пациентите, при които има предозиране, трябва да се извърши незабавно прекъсване на инфузията и трябва да се наблюдават внимателно.

На трима пациенти в изпитването SABRINA (BO22334) с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение при НХЛ, е приложена интравенозно по невнимание, до максимална доза ритуксимаб 2780 mg, без нежелани реакции.

Пациентите, при които има предозиране или грешка при лечението с MabThera, трябва да се наблюдават внимателно.

При постмаркетингови условия се съобщават пет случая на предозиране на MabThera. В три случая не се съобщава за нежелано събитие. Двете съобщени нежелани събития са грипоподобни симптоми при доза 1,8 g ритуксимаб и фатална респираторна недостатъчност при доза 2 g ритуксимаб.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC02

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (hNuPH20), ензим, който се използва за повишаване на дисперсията и абсорбцията на едновременно приложени вещества при подкожно приложение.

Ритуксимаб се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20 - негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В-лимфоцити. Антигенът се експресира върху >95% от всички В-клетки при неходжкинови лимфоми.

CD20 се открива едновременно върху нормални и злокачествени В-клетки, но не и върху хемопоетични стволови клетки, про-В-клетки, нормални плазмоцити или други нормални тъкани. Този антиген не се интернализира при свързване с антитела и не се отделя от клетъчната повърхност. CD20 не циркулира в плазмата като свободен антиген и поради това не се конкурира за свързването с антицяло.

Областта (домейнът) Fab на ритуксимаб се свързва с CD20 антигена на В-лимфоцитите, а Fc областта (домейнът) може да включи ефекторната функция на имунната система, като медира В-клетъчното лизиране. Вероятните механизми на ефектор-медирано клетъчно лизиране включват комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), дължаща се на C1q свързване, и антицяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), медирана от един или повече от Fc $\gamma$  рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че свързването на ритуксимаб с CD 20 антигена върху В-лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Броят на периферните В-клетки спада под нормата след завършването на първата доза на MabThera. При пациенти, лекувани за хематологично злокачествено заболяване, възстановяването на В-клетките започва в рамките на 6 месеца от лечението, и обикновено те се връщат към нормалните нива до 12 месеца след завършване на лечението, въпреки че при някои пациенти може да е необходимо повече време (медиана на времето за възстановяване 23 месеца за постиндукционна терапия). При пациенти с ревматоиден артрит е наблюдавано незабавно намаление на В-клетките в периферната кръв след две инфузии с 1000 mg MabThera, разделени през интервал от 14 дни. Броят на периферните В-клетки в кръвта започва да се повишава от 24-та седмица, като при повечето пациенти данни за нормализиране са установени към 40-та седмица, независимо дали MabThera се прилага като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

#### Клиничен опит с лекарствена форма за подкожно приложение на MabThera при хронична лимфоцитна левкемия

Многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване от две части фаза Ib с паралелни групи е проведено при пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ за изследване на неинфериорността на фармакокинетичния профил заедно с ефикасността и безопасността на лекарствената форма за подкожно приложение на MabThera в комбинация с химиотерапия.

Целта на Част 1 е била да се подбере дозата на лекарствената форма за подкожно приложение на MabThera, която да осигури сравними серумни C<sub>trough</sub> нива на MabThera в сравнение с лекарствената форма за интравенозно приложение на MabThera. Включени са 64 пациенти с ХЛЛ във всеки момент от тяхното лечение с MabThera за интравенозно приложение в комбинация с химиотерапия. Доза 1600 mg за лекарствената форма за подкожно приложение на MabThera е избрана за Част 2 на проучването.



Целта на Част 2 е била да се установи не по-малка ефективност при наблюдаваните  $C_{\text{trough}}$  нива между потвърдената доза на MabThera за подкожно приложение и референтната интравенозна доза на MabThera.

176 пациенти с ХЛЛ са рандомизирани в следните две групи на лечение:

- MabThera за подкожно приложение ( $n=88$ ): 1-ви цикъл с MabThera за интравенозно приложение  $375 \text{ mg/m}^2$  в комбинация с химиотерапия плюс последващи цикли (2-6) с MabThera за подкожно приложение  $1600 \text{ mg}$  в комбинация с химиотерапия.
- MabThera за интравенозно приложение ( $n=88$ ): 1-ви цикъл с MabThera за интравенозно приложение  $375 \text{ mg/m}^2$  в комбинация с химиотерапия, последван от до 5 цикъла на MabThera за интравенозно приложение  $500 \text{ mg/m}^2$  в комбинация с химиотерапия.

Степента на отговор във всяко рамо е подобна с обща степен на отговор 80,7% (95% CI: 70,9; 88,3) и 85,2% (95% CI: 76,1; 91,9) съответно в рамената с интравенозно и подкожно приложение на MabThera. Изчислената степен на пълен отговор е 33,0% (95% CI: 23,3; 43,8) и 26,1% (95% CI: 17,3; 36,6) съответно в рамената с интравенозно и подкожно приложение на MabThera. Като цяло резултатите потвърждават, че лекарствената форма за подкожно приложение на MabThera  $1600 \text{ mg}$  има сравнимо съотношение полза/риск с това на лекарствената форма за интравенозно приложение на MabThera  $500 \text{ mg/m}^2$ .

#### Имуногенност

Данните от програмата за разработване на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение показват, че образуването на анти-ритуксимаб антитела (НАСА) след подкожно приложение е сравнимо с наблюдаваното след интравенозно приложение. В изпитване SAWYER (BO25341) честотата на индуцирани от лечението/повишени анти-ритуксимаб антитела е подобна в двете рамена на лечение; 6,7% при интравенозно приложение спрямо 2,4% при подкожно приложение. Честотата на индуцирани от лечението/повишени анти-gHuPH20 антитела, определена само при пациентите в рамото с подкожно приложение, е 10,6%. Нито един от пациентите с положителен резултат за анти-gHuPH20 антитела не е бил положителен за неутрализиращи антитела.

Клиничното значение на образуването на анти-ритуксимаб или анти-gHuPH20 антитела след лечение с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение не е известно. Безопасността, ефикасността или ФК на MabThera не се повлияват от наличието на анти-ритуксимаб или анти-gHuPH20 антитела.

#### Клиничен опит с MabThera концентрат за инфузионен разтвор при ХЛЛ

В две открити рандомизирани изпитвания общо 817 нелекувани дотогава пациенти и 552 пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ са били рандомизирани да получават или FC химиотерапия (флударабин  $25 \text{ mg/m}^2$ , циклофосфамид  $250 \text{ mg/m}^2$ , дни 1-3) през 4 седмици за 6 цикъла, или MabThera в комбинация с FC (R-FC). MabThera е прилаган с доза  $375 \text{ mg/m}^2$  през първия цикъл един ден преди химиотерапията и с доза  $500 \text{ mg/m}^2$  в ден 1 от всеки последващ цикъл на лечение. Пациентите са били изключени от проучването на рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ, ако са били лекувани преди това с моноклонални антитела или ако са били рефрактерни (определено като неуспех за достигане на частична ремисия в продължение на най-малко 6 месеца) към флударабин или към който и да е нуклеозиден аналог. Данни от общо 810 пациенти (403 R-FC, 407 FC) в проучването за лечение от първа линия (Таблица 2а и Таблица 2б) и 552 пациенти (276 R-FC, 276 FC) в проучването при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ (Таблица 3) са анализирани за ефикасност.

В проучването за лечение от първа линия след медиана на времето на наблюдение 48,1 месеца, медианата на ПБП е била 55 месеца в групата с R-FC и 33 месеца в групата с FC ( $p < 0,0001$ , log-rank тест). Анализът на общата преживяемост показва значима полза от лечението с R-FC в сравнение със самостоятелното приложение на FC химиотерапия ( $p = 0,0319$ , log-rank тест) (Таблица 2а). Ползата по отношение на ПБП е била наблюдавана последователно при повечето

подгрупи пациенти, анализирани според риска от заболяване на изходно ниво (т.е. стадии А-С по Binet) (Таблица 2б).

**Таблица 2а** Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия  
Преглед на резултатите за ефикасност на MabThera плюс FC спрямо FC  
самостоятелно – 48,1 месеца медиана на време на наблюдение

Показател за ефикасност	Изчисления по Kaplan-Meier на медиана на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (ПБП)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Обща преживяемост	NR	NR	0,0319	27%
Преживяемост без събитие	31,3	51,8	<0,0001	44%
Степен на отговор (ПО, нЧО, или ЧО)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Степен на ПО	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Продължителност на отговора*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Преживяемост без заболяване (ПБЗ)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Време до ново лечение	47,2	69,7	<0,0001	42%

Степента на отговор и степента на ПО са анализирани с помощта на хи-квадрат тест. NR: не е достигнат; n.a.: не е приложимо

\*: приложимо само за пациенти, достигнали ПО, нЧО, ЧО

\*\* : приложимо само за пациенти, достигнали ПО

**Таблица 2б** Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия  
Коефициенти на риск за преживяемост без прогресия според стадия по Binet  
(ITT) – 48,1 месеца медиана на времето на наблюдение

Преживяемост без прогресия (ПБП)	Брой пациенти		Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност (Wald тест, не коригиран)
	FC	R-FC		
Стадий А по Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Стадий В по Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Стадий С по Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Доверителен интервал

В проучването при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ медианата на преживяемост без прогресия (първична крайна точка) е 30,6 месеца в групата с R-FC и 20,6 месеца в групата с FC (p=0,0002, log-rank тест). Ползата по отношение на ПБП е наблюдавана почти при всички подгрупи пациенти, анализирани според риска от заболяване на изходно ниво. Слабо, но не значимо, подобрене на общата преживяемост се съобщава в рамото с R-FC в сравнение с рамото с FC. Липсват ФК/клинични данни при пациенти с рефрактерно или рецидивиращо заболяване.

**Таблица 3 Лечение на рецидивираща/рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия - преглед на резултатите за ефикасност на MabThera плюс FC спрямо FC самостоятелно (25,3 месеца медиана на времето на наблюдение)**

Показател за ефикасност	Изчисления по Kaplan-Meier на медиана на времето до събитието (месеци)			Намаление на риска
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресия (ПБП)	20,6	30,6	0,0002	35%
Обща преживяемост	51,9	NR	0,2874	17%
Преживяемост без събитие	19,3	28,7	0,0002	36%
Степен на отговор (ПО, нЧО, или ЧО)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Степен на ПО	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Продължителност на отговора *	27,6	39,6	0,0252	31%
Преживяемост без заболяване (ПБЗ)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Време до ново лечение на ХЛЛ	34,2	NR	0,0024	35%

Степента на отговор и степента на ПО са анализирани с помощта на хи-квадрат тест.

\*: приложимо само за пациенти, достигнали ПО, нЧО, ЧО NR: не е достигнат; n.a.: не е приложимо

\*\* : приложимо само за пациенти, достигнали ПО

Резултати от други подкрепящи проучвания на MabThera в комбинация с други химиотерапевтични схеми (включващи СНОР, FCM, PC, РСМ, бендамустин и кладрибин) за лечение на нелекувани дотогава пациенти и/или пациенти с рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ също показват висока степен на общ отговор с полза по отношение на честотата на ПБП, макар и с малко по-висока токсичност (особено миелотоксичност). Тези проучвания подкрепят използването на MabThera с всякаква химиотерапия.

Данните от приблизително 180 пациенти, предварително лекувани с MabThera, показват клинична полза (включително ПО) и са в подкрепа на повторното лечение с MabThera.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ритуксимаб във всички подгрупи на педиатричната популация с ХЛЛ. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

MabThera с фиксирана доза 1600 mg е прилаган в продължение на 5 цикъла подкожно през 4-седмични интервали след първия цикъл с лекарствената форма за интравенозно приложение на MabThera при нелекувани дотогава пациенти с ХЛЛ в комбинация с химиотерапия (флударабин и циклофосфамид (FC)). Серумната  $C_{max}$  на MabThera в Цикъл 6 е по-ниска в рамото с подкожно приложение отколкото в това с интравенозно приложение, със средни геометрични стойности (CV%) от 202 (36,1)  $\mu\text{g/ml}$  и 280 (24,6)  $\mu\text{g/ml}$ , водещи до средно геометрично съотношение ( $C_{max, SC}/C_{max, IV}$ ) от 0,719 (90% CI: 0,653, 0,792). Средното геометрично  $t_{max}$  в групата с подкожно приложение на MabThera е приблизително 3 дни в сравнение с  $t_{max}$ , настъпващо в края или близо до края на инфузията в групата с интравенозно приложение на MabThera. Средните геометрични стойности на  $C_{trough}$  (CV%) в Цикъл 5 (преди приложението в

Цикъл 6) са по-високи в групата с подкожно приложение отколкото в групата с интравенозно приложение на MabThera; съответно 97,5 µg/ml (42,6) спрямо 61,5 µg/ml (63,9), водещи до коригирано средно геометрично съотношение [90% CI] от 1,53 [1,27-1,85]. Също така средните геометрични стойности на AUC (CV%) в Цикъл 6 са по-високи в групата с подкожно приложение отколкото в групата с интравенозно приложение; съответно 4088 µg•ден/ml (34,2) спрямо 3630 µg•ден/ml (32,8), водещи до коригирано средно геометрично съотношение [90% CI] от 1,10 [0,98-1,24].

Въз основа на популационен ФК анализ на проучване BO25341 (SAWYER) е изчислена абсолютна бионаличност 68,4%.

### Разпределение/Елиминиране

Изчисленият полуживот на лекарствена форма за подкожно приложение Mabthera 1600 mg е 30 дни, изчисленият клирънс е 0,22 l/ден, а обемът на разпределение в централния компартимент е 4,65 l.

### Специални популации

Както е типично за моноклоналните антитела, ФК показатели на ритуксимаб зависят от размерите на тялото. Всички показатели за клирънса и обема на разпределение се повишават с ПТП. Освен това централният обем на разпределение е малко по-малък (9%) при жените в сравнение с мъжете. Показателите за абсорбция на лекарствената форма за подкожно приложение намаляват с повишаване на ИТМ. Условните симулации, които обобщават влиянието на размера на цялото тяло върху експозицията на ритуксимаб, показват, че, макар че фиксираната подкожна доза води до по-големи разлики в експозицията ( $C_{trough}$  и  $AUC_T$ ) между участниците с малък и голям телесен размер, в сравнение с интравенозното приложение, коригирано според телесното тегло, тя позволява да се поддържат стойности на  $C_{trough}$  и  $AUC_T$  във всички групи по телесен размер на нива, не по-ниски от тези при интравенозно приложение, като се постига най-малко същото таргетно насищане, както при интравенозното приложение. При участници с тегло > 90 kg стойностите на  $C_{trough}$  са еднакви при схемите с интравенозно и подкожно приложение. При лица с тегло 60-90 kg и < 60 kg средните стойности на  $C_{trough}$  след интравенозно приложение са съответно приблизително 16% и 34% по-ниски в сравнение със схемата на подкожно приложение. Също така при участници във високия ПТП тритил, стойностите на  $C_{trough}$  са еднакви при схемите с интравенозно и подкожно приложение. При участници в средния и ниския ПТП тритил, средните стойности на  $C_{trough}$  след интравенозно приложение са приблизително 12% и 26% по-ниски в сравнение със схемата на подкожно приложение.

Освен зависимостта от телесния размер, зависимият от времето клирънс е по-висок при участници с по-голям първоначален размер на тумора, което съответства на таргет-медирано елиминиране. По-високият, зависим от времето клирънс при участници с по-голям болестен товар би довел до по-ниска начална експозиция и по-продължително време, необходимо за достигане на същата експозиция, както при участниците с по-малък болестен товар.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Ритуксимаб е показал висока специфичност по отношение на CD20 антигена на В-клетките. Проучванията за токсичност при дългопашати макаци не са показали друг ефект освен очакваното фармакологично обусловено намаляване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидната тъкан.

Проведени са проучвания за токсичност за развитието при дългопашати макаци в дози до 100 mg/kg (третиране от 20-ти до 50-ти ден на бременността), които не са показали данни за токсичност по отношение на фетуса, дължаща се на ритуксимаб. Наблюдавано е доза-зависимо, фармакологично обусловено намаление на В-клетките в лимфоидните органи на фетуса, което персистира постнатално и е съпроводено с намаление на нивата на IgG в засегнатите

новородени животни. Броят на В-клетките се е върнал към нормата при тези животни до 6 месеца след раждането, като реакцията към имунизация не е компрометирана.

Стандартни тестове за мутагенност не са провеждани, тъй като тези тестове не са уместни при тази молекула. Не са провеждани продължителни проучвания върху животни за установяване на карциногенния потенциал на ритуксимаб.

Не са провеждани специфични проучвания за определяне на ефектите на ритуксимаб или rHuPH20 върху фертилитета. В проучванията за обща токсичност при дългоопашати макаци не са наблюдавани вредни ефекти върху репродуктивните органи при мъжките или женските. Освен това, rHuPH20 не оказва влияние върху качеството на спермата.

В проучвания върху ембриофеталното развитие при мишки, rHuPH20 предизвиква намалено тегло на фетуса и загуба на имплантация при системни експозиции, надхвърлящи в достатъчна степен терапевтичната експозиция при хора.

Няма данни за дисморфогенеза (т.е. тератогенеза) в резултат на системна експозиция на rHuPH20.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

L-хистидин

L-хистидин хидрохлорид монохидрат

$\alpha,\alpha$ -трехалоза дихидрат

L-метионин

Полисорбат 80

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Не са наблюдавани несъвместимости между MabThera лекарствена форма за подкожно приложение и материалът за спринцовка от полипропилен или поликарбонат или неръждаемата стомана на иглите за прехвърляне и инжектиране и полиетиленови Луер конусовидни запушалки.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон

30 месеца

След първо отваряне

След прехвърляне от флакона в спринцовката, разтворът на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е физически и химически стабилен в продължение на 48 часа при 2°C – 8°C и след това в продължение на 8 часа при 30°C на разсеяна дневна светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, приготвянето трябва да се извърши при контролирани и валидирани асептични условия. Времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, с алуминиева обкатка и син пластмасов отчупващ се диск, съдържащ 1600 mg/13,4 ml ритуксимаб.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

MabThera се доставя в стерилни, апиногенни флакони за еднократна употреба, без консерванти. Върху флаконите има отлепващ се стикер, на който са отбелязани количеството на активното вещество в дозова единица, пътят на въвеждане и показанието. Преди употреба стикерът трябва да се отлепи от флакона и да се залепи върху спринцовката. Следните точки трябва стриктно да се спазват по отношение на използването и изхвърлянето на спринцовки и други остри медицински инструменти:

- Иглите и спринцовките не трябва да се използват повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри отпадъци (непробиваем контейнер за еднократна употреба).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/004

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 2 юни 1998 г.

Дата на последно подновяване: 2 юни 2008 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688  
САЩ

Genentech, Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA 92056 5802  
САЩ

Samsung BioLogics  
125, Cheomdan-daero  
Yeonsu-gu, Incheon,  
Корея 21987

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.



Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- **по искане на Европейската агенция по лекарствата**
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако **датите** за подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Ревматоиден артрит:

ПРУ трябва да осигури на всички лекари, които се очаква да предписват MabThera, следното:

Информация за продукта  
Информация за лекаря  
Информация за пациента  
Сигнална карта за пациента

Информацията за лекаря относно MabThera трябва да съдържа следните основни елементи:

- Необходимостта от строго наблюдение по време на приложение при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация
- Необходимостта от проверка преди лечение с MabThera за наличие на инфекции, имunosупресия, за предишна/настояща лекарствена терапия, повлияваща имунната система, скорошна или планирана ваксинация
- Необходимостта от проследяване на пациентите за инфекции, особено за ПМЛ, по време на и след лечение с MabThera
- Подробна информация относно риска от ПМЛ, необходимостта от навременна диагноза на ПМЛ и подходящи мерки за поставяне на диагноза ПМЛ.
- Необходимостта да се съветват пациентите за риска от инфекции и ПМЛ, включително симптомите, за които трябва да се внимава, както и необходимостта да се свържат незабавно със своя лекар, ако получат някои от тях
- Необходимостта да се предоставя на пациентите сигнална карта за пациента при всяка инфузия.

Информацията за пациента относно MabThera трябва да съдържа следните основни елементи:

- Подробна информация относно риска от инфекции и ПМЛ
- Информация за признаците и симптомите на инфекции, особено ПМЛ, и необходимостта да се свържат незабавно със своя лекар, ако получат някои от тях
- Значението на споделянето на тази информация с техния партньор или с човека, който се грижи за тях
- Информация за сигналната карта за пациента

Сигналната карта за пациента за MabThera при неонкологични показания трябва да съдържа следните основни елементи:

- Необходимостта да се носи картата през цялото време и да се показва на всички лекуващи медицински специалисти
- Предупреждения за риска от инфекции и ПМЛ, включително симптомите
- Необходимостта за пациентите да се свържат със своя медицински специалист, ако се появят симптоми

Информацията за лекаря, Информацията за пациента и сигналната карта за пациента трябва да се съгласуват с националните компетентни органи преди разпространение.

Лекарствена форма за подкожно приложение:

На всички медицински специалисти, които прилагат MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, ще бъде предоставен обучителен материал („ръководство стъпка по стъпка” и „карта за сравнение”), за да се намали до минимум риска от неodobрена употреба и грешки, свързани с начина на приложение.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Предоставяне на доклади за клинично изпитване от клиничните изпитвания BO22334 и BO25341, включително доклади за дългосрочна безопасност по отношение на ПТП (като мярка за промяна в експозицията) и пола, както следва:	
Окончателен CSR BO22334 <sup>a</sup> (и двата етапа)	трето тримесечие/2018 г.
Окончателен CSR BO25341 <sup>a</sup> (и двете части)	четвърто тримесечие/2018 г.
а Да се докладва анализ на първичната крайна точка (не по-лоша C <sub>trough</sub> ) за Част 2 и наличните данни за безопасност и имуногенност от двете части на текущото изпитване.	
Данните за имуногенност от BO22334/SABRINA и BO25341/SAWYER ще се разглеждат в текущ порядък. Доклад за имуногенност от двата етапа на BO22334/SABRINA и от BO25341/SAWYER да се подаде към четвърто тримесечие на 2016 г. и както е планирано съответно към трето тримесечие/2018 г. и четвърто тримесечие/2018 г.	към края на четвърто тримесечие/2016 г. (доклад за имуногенност) към трето и четвърто тримесечие/2018 г. (виж по-горе)

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
ритуксимаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 10 mg/ml ритуксимаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
100 mg/10 ml  
2 флакона по 10 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. No

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

ритуксимаб

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

Флакон от 10 ml (10 mg/ml)

100 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор  
ритуксимаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 10 mg/ml ритуксимаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
500 mg/50 ml  
1 флакон по 50 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. No

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

ритуксимаб

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

Флакон от 50 ml (10 mg/ml)

500 mg/50 ml

**6. ДРУГО**

## ТЕКСТ НА СИГНАЛНА КАРТА ЗА ПАЦИЕНТА ЗА НЕОНКОЛОГИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

### **Сигнална карта на MabThera за пациенти с неонкологични заболявания**

#### **Защо ми е дадена тази карта?**

Това лекарство може да Ви направи по-предразположени към инфекции. Тази карта Ви дава информация за това:

- Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи MabThera
- Какви са симптомите на инфекция
- Какво да направите, ако смятате, че може да имате инфекция.

Тя включва също Вашето име и името и телефонния номер на Вашия лекар, на обратната страна.

#### **Какво трябва да правя с тази карта?**

- Носете тази карта със себе си през цялото време – например в портфейла или в чантата си.
- Показвайте тази карта на всеки лекар, сестра или стоматолог, който Ви преглежда – не само на специалиста, който Ви предписва MabThera.

Носете тази карта със себе си в продължение на 2 години след последната доза MabThera. Това е, защото нежеланите реакции могат да се развият няколко месеца след лечението Ви.

#### **Кога не трябва да ми се прилага MabThera?**

Не трябва да Ви се прилага MabThera, ако имате активна инфекция или сериозен проблем с имунната система.

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате или сте приемали лекарства, които могат да засегнат имунната Ви система, това

#### **Какво друго трябва да знам?**

Рядко MabThera може да предизвика сериозна мозъчна инфекция, наречена „Прогресивна мултифокална енцефалопатия” или ПМЛ. Това може да се окаже фатално.

- Симптомите на ПМЛ включват:
  - Объркване, загуба на паметта или затруднено мислене.
  - Загуба на равновесие или промяна в походката или говора.
  - Намалена сила или слабост от едната страна на тялото.
  - Замъглено зрение или загуба на зрение.

Ако получите някои от изброените признаци, кажете незабавно на лекар или медицинска сестра. Трябва да ги уведомите също и за Вашето лечение с MabThera.

#### **Къде мога да получа повече информация?**

За повече информация вижте листовката на MabThera.

#### **Дата на започване на лечението и данни за контакт**

Дата на последната инфузия: \_\_\_\_\_

Дата на първата инфузия: \_\_\_\_\_

Име на пациента: \_\_\_\_\_

Име на лекаря \_\_\_\_\_

Данни за контакт на лекаря: \_\_\_\_\_

Уверете се, че имате списък на всички ваши лекарства, когато се срещате с медицинския специалист.

Моля, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси относно информацията в тази карта.

включва химиотерапия

**Какви са признаците на инфекция?**

Следете за появата на следните възможни признаци на инфекция:

- Постоянно повишена температура или кашлица
- Загуба на тегло
- Болка без да сте се наранили
- Общо неразположение или отпуснатост.

**Ако получите някои от изброените признаци, кажете незабавно на лекар или медицинска сестра.**

**Трябва да ги уведомите също и за Вашето лечение с MabThera.**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 1400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение  
ритуксимаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 1400 mg/11,7 ml ритуксимаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)  
L-хистидин  
L-хистидин хидрохлорид монохидрат  
 $\alpha,\alpha$ -трехалоза дихидрат  
L-метионин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1400 mg/11,7 ml  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. No

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

MabThera 1400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение

ритуксимаб

подкожно

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Само за подкожно приложение.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1400 mg/11,7 ml

**6. ДРУГО**

**Информация върху отлепващ се стикер**

MabThera 1400 mg

ритуксимаб

1400 mg/11,7 ml

s.c. при неходжкинов лимфом



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение  
ритуксимаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 1600 mg/13,4 ml ритуксимаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)  
L-хистидин  
L-хистидин хидрохлорид монохидрат  
 $\alpha, \alpha$ -трехалоза дихидрат  
L-метионин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1600 mg/13,4 ml  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за подкожно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2 °С – 8 °С). Да не се замразява.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/067/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. No

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение

ритуксимаб

подкожно

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Само за подкожно приложение.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1600 mg/13,4 ml

**6. ДРУГО**

**Информация върху отлепващ се стикер**

MabThera 1600 mg

ритуксимаб

1600 mg/13,4 ml

s.c. при хронична лимфоцитна левкемия

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор ритуксимаб (rituximab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MabThera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MabThera
3. Как да използвате MabThera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MabThera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява MabThera и за какво се използва

##### Какво представлява MabThera

MabThera съдържа активното вещество ритуксимаб. Това е вид белтък, наречен „моноклонално антитяло”. Той се свързва към повърхността на един вид бели кръвни клетки, наречени „В лимфоцити”. Когато ритуксимаб се свърже към повърхността на тази клетка, той предизвиква смъртта ѝ.

##### За какво се използва MabThera

MabThera може да се използва за лечение на няколко различни заболявания при възрастни. Вашият лекар може да Ви предпише MabThera за лечение на:

##### а) Неходжкинов лимфом

Това е заболяване на лимфната тъкан (част от имунната система), което засяга един вид бели кръвни клетки, наречени В лимфоцити.

MabThera може да се прилага самостоятелно или с други лекарства, наречени „химиотерапевтици”.

При пациенти, при които лечението е ефективно, MabThera може да се използва като поддържащо лечение в продължение на 2 години след приключване на първоначалното лечение.

##### б) Хронична лимфоцитна левкемия

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е най-често срещаната форма на левкемия при възрастните. ХЛЛ засяга един конкретен тип лимфоцити – В-клетките, които произхождат от костния мозък и се развиват в лимфните възли. Пациентите с ХЛЛ имат твърде много абнормни лимфоцити, които се натрупват предимно в костния мозък и кръвта. Нарастването на тези абнормни В-лимфоцити е причина за симптомите, които може да имате. MabThera в комбинация с химиотерапия разрушава тези клетки, които постепенно се отстраняват от организма чрез биологичните процеси.

##### в) Ревматоиден артрит

MabThera се използва за лечение на ревматоиден артрит. Ревматоидният артрит е заболяване на ставите. В-лимфоцитите са причината за някои от симптомите, които имате. MabThera се използва за лечение на ревматоиден артрит при хора, които вече са опитали други лекарства, които или са престанали да действат или не са подействали достатъчно добре, или са

причинили нежелани реакции. MabThera обикновено се прилага заедно с друго лекарство, наречено метотрексат.

MabThera забавя увреждането на ставите Ви, предизвикано от ревматоидния артрит, и подобрява способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Най-добре се повлияват от MabThera пациенти с положителен кръвен тест за ревматоиден фактор (РФ) и/или антицикличен цитрулиниран пептид (анти-ССР). Двата теста обикновено са положителни при ревматоиден артрит и спомагат за потвърждаване на диагнозата.

#### г) **Грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит**

MabThera, прилаган в комбинация с глюкокортикостероиди, се използва за въвеждане в ремисия при грануломатоза с полиангиит (наричана по-рано грануломатоза на Вегенер) или микроскопски полиангиит. Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит са две форми на възпаление на кръвоносните съдове, което засяга предимно белите дробове и бъбреците, но може да засегне също и други органи. Част от причината за тези състояния са В-лимфоцитите.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MabThera**

### **Не използвайте MabThera, ако:**

- сте алергични към ритуксимаб, други белтъци, които са подобни на ритуксимаб, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- имате тежка активна инфекция в момента
- имате отслабена имунна система
- имате тежка сърдечна недостатъчност или тежко неконтролирано сърдечно заболяване и имате ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит.

Не трябва да Ви се прилага MabThera, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera, ако:

- някога сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит. Това е, защото в някои случаи MabThera може да доведе до повторно активиране на хепатит В, което в много редки случаи може да завърши със смърт. Пациенти, които са имали инфекция с хепатит В, ще бъдат внимателно прегледани от своя лекар за признаци на тази инфекция.
- някога сте имали проблеми със сърцето (напр. стенокардия, сърцебиене или сърдечна недостатъчност) или проблеми с дишането.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera. Може да се наложи Вашият лекар да положи специални грижи за Вас по време на лечението с MabThera.

### **Ако имате ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит, уведомете Вашия лекар също и**

- ако смятате, че може да имате инфекция, дори и лека като простуда. Клетките, на които въздейства MabThera, помагат в борбата с инфекцията и трябва да изчакате докато инфекцията отзвучи, преди да Ви се приложи MabThera. Моля, уведомете Вашия лекар и ако в миналото сте имали много инфекции или страдате от тежки инфекции.

- ако смятате, че може да имате нужда от ваксиниране в близко бъдеще, включително ваксиниране, необходимо за пътуване в други страни. Някои ваксини не трябва да се прилагат едновременно с MabThera или в месеците след приложението на MabThera. Вашият лекар ще провери дали трябва да Ви се приложат ваксини, преди да започнете лечение с MabThera.

### **Деца и юноши**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство, ако сте или Вашето дете е на възраст под 18 години. Това е, защото няма много информация относно употребата на MabThera при деца и юноши.

### **Други лекарства и MabThera**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и растителни лекарства. Това е, защото MabThera може да повлияе действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина, по който действа MabThera.

По-специално, информирайте Вашия лекар:

- ако приемате лекарства за високо кръвно налягане. Може да Ви бъде казано да не приемате тези лекарства 12 часа преди да Ви се приложи MabThera. Това е, защото при някои хора има спадане на кръвното налягане, докато се прилага MabThera.
- ако някога сте приемали лекарства, които повлияват имунната Ви система – като например химиотерапия или имуносупресивни лекарства.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Бременност и кърмене**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Това се налага, защото MabThera може да премине през плацентата и да засегне бебето Ви.

Ако има вероятност да забременеете, Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от забременяване, докато използвате MabThera и в продължение на 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с MabThera. Не трябва също да кърмите до 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera. Това е, защото MabThera може да премине в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Не е известно дали MabThera повлиява способността Ви за шофиране или работа с инструменти или машини.

## **3. Как се прилага MabThera**

### **Как се прилага**

MabThera ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, които имат опит в използването на това лечение. Те ще Ви наблюдават внимателно, докато Ви се прилага това лекарство. Това е в случай, че получите някакви нежелани реакции.

MabThera винаги ще Ви се прилага като вливане (интравенозна инфузия).

### **Лекарства, давани преди всяко приложение на MabThera**

Преди да Ви се приложи MabThera, ще Ви бъдат дадени други лекарства (премедикация) за предотвратяване или намаляване на възможни нежелани реакции.

## По колко и колко често ще получавате Вашето лечение

### а) Ако се лекувате за неходжкинов лимфом

- Ако Ви се прилага само MabThera  
MabThera ще Ви се прилага веднъж седмично за 4 седмици. Възможни са и повторни курсове на лечение с MabThera.
- Ако Ви се прилага MabThera с химиотерапия  
MabThera ще Ви се приложи в деня на химиотерапията. Това се повтаря обикновено на всеки 3 седмици до 8 пъти.
- Ако се повлиявате добре от лечението, MabThera може да Ви се прилага като поддържащо лечение на всеки 2 или 3 месеца в продължение на две години. Вашият лекар може да промени това в зависимост от Вашето повлияване от лекарството.

### б) Ако се лекувате за хронична лимфоцитна левкемия

Когато се лекувате с MabThera в комбинация с химиотерапия, Вие ще получавате инфузия с MabThera на ден 0 от цикъл 1 и след това на ден 1-ви от всеки цикъл в продължение на общо 6 цикъла. Всеки цикъл има продължителност от 28 дни. Химиотерапията трябва да се прилага след инфузията с MabThera. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате едновременно поддържащо лечение.

### в) Ако се лекувате за ревматоиден артрит

Всеки курс на лечение се състои от две отделни инфузии, които се правят през 2 седмици. Възможни са повторни курсове на лечение с MabThera. В зависимост от признаците и симптомите на Вашето заболяване, Вашият лекар ще реши кога трябва да получите още MabThera. Това може да бъде след месеци.

### г) Ако се лекувате за грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит

Лечението с MabThera се състои от четири отделни инфузии, които се прилагат през интервали от една седмица. Преди началото на лечението с MabThera обикновено ще се прилагат кортикостероиди чрез инжекция. За лечение на състоянието Ви, Вашият лекар може по всяко време да започне лечение с кортикостероиди, които се прилагат през устата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени, но някои може да са тежки и да изискват лечение. Рядко някои от тези реакции са били фатални.

### Реакции към инфузията

През или в рамките на първите 2 часа на първата инфузия може да получите повишена температура, студени тръпки и треперене. Не така често, някои пациенти може да получат болка на мястото на инфузията, мехури, сърбеж, гадене, умора, главоболие, затруднено дишане, подуване на езика или гърлото, сърбеж в носа или хрема, повръщане, зачервяване на кожата или сърцебиене, инфаркт или нисък брой тромбоцити. Ако имате сърдечно заболяване или стенокардия, тези реакции може да се влошат. **Информирайте незабавно лицето, което провежда инфузията**, ако развivate някои от тези симптоми, тъй като може да се наложи инфузията да се забави или да се спре. Може да се наложи допълнително лечение с антихистамини или парацетамол. Когато тези симптоми отзвучат или се подобрят, инфузията може да продължи. По-малко вероятно е да получите тези реакции след втората инфузия. Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви с MabThera, ако тези реакции са сериозни.



## Инфекции

**Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на инфекция, включително:**

- повишена температура, кашлица, възпалено гърло, пареща болка при уриниране или чувство на слабост и общо неразположение
- загуба на паметта, затруднено мислене, затруднение при ходене или загуба на зрението – те може да се дължат на много рядка, сериозна мозъчна инфекция с фатален изход (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

По време на лечението с MabThera може да получавате инфекции по-лесно.

Често те са простудни заболявания, но има случаи на пневмония или инфекции на пикочните пътища. Те са изброени по-долу в „Други нежелани реакции”.

Ако се лекувате за ревматоиден артрит, ще намерите тази информация също и в Сигналната карта за пациента, която Ви е дадена от Вашия лекар. Важно е да пазите Сигналната карта за пациента и да я покажете на Вашия партньор или на човека, който се грижи за Вас.

## Кожни реакции

Много рядко може да настъпят тежки кожни заболявания с образуване на мехури, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура. **Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате някои от тези симптоми.**

**Други нежелани реакции включват:**

**а) Ако се лекувате за неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия**

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- бактериални или вирусни инфекции, бронхит
- нисък брой бели кръвни клетки със или без повишена температура или нисък брой кръвни клетки, наречени „тромбоцити”
- гадене
- петна на оплешивяване по скалпа, студени тръпки, главоболие
- намален имунитет – поради по-ниски нива в кръвта на антитела, наречени „имуноглобулини” (IgG), които подпомагат защитата срещу инфекции.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекции на кръвта (сепсис), пневмония, херпес, простуда, инфекции на бронхите, гъбични инфекции, инфекции с неизвестен произход, възпаление на синусите, хепатит В
- нисък брой червени кръвни клетки (анемия), нисък брой на всички кръвни клетки
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- високи нива на кръвната захар, загуба на тегло, оток на лицето и тялото, повишени нива в кръвта на ензима „LDH”, ниски нива на калция в кръвта
- необичайни усещания по кожата, като изтръпване, мравучкане, бодежи, парене, усещане на тръпки по кожата, намалено усещане при допир
- чувство на безпокойство, проблеми със заспиването,
- зачервяване на лицето и на други участъци от кожата поради разширение на кръвоносните съдове
- замайване или тревожност
- повишено образуване на слъзи, проблеми със слъзния канал, възпаление на окото (конюнктивит)
- звънене в ушите, болка в ушите
- сърдечни проблеми - като инфаркт, неравномерна или ускорена сърдечна честота
- високо или ниско кръвно налягане (ниско кръвно налягане особено при изпращане)

- свиване на мускулите на дихателните пътища, което причинява затруднено дишане (бронхоспазъм), възпаление, дразнене на белите дробове, гърлото или синусите, задух, хрема
- повръщане, диария, болка в стомаха, възпаление или язви на гърлото и устата, проблеми при преглъщане, запек, нарушено храносмилане
- нарушения в храненето: недостатъчно приемане на храна, водещо до загуба на тегло
- копривна треска, повишено изпотяване, нощни изпотявания
- проблеми с мускулите – като например стягане в мускулите, ставна или мускулна болка, болка в гърба и във врата
- общ дискомфорт или чувство на безпокойство или умора, треперене, симптоми на грип
- мултиорганна недостатъчност.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- проблеми с кръвосъсирването, намалено образуване на червени кръвни клетки и повишено разграждане на червените кръвни клетки (апластична хемолитична анемия), подути или увеличени лимфни възли
- понижено настроение и загуба на интерес или удоволствие от обичайните дейности, нервност
- проблеми с вкуса – като например промяна на вкуса
- проблеми със сърцето - като например намалена сърдечна честота или гръдна болка (стенокардия)
- астма, намален приток на кислород до органите
- подуване на стомаха

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- временно повишение на количеството на някои видове антитела в кръвта (наречени имуноглобулини – IgM), химични нарушения на кръвта, причинени от разпадане на загиващите ракови клетки
- увреждане на нервите на ръцете и краката, парализирано лице
- сърдечна недостатъчност
- възпаление на кръвоносните съдове, включително тези, които водят до кожни симптоми
- дихателна недостатъчност
- увреждане на чревната стена (перфорация)
- тежки кожни проблеми с образуване на мехури, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, като например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура.
- бъбречна недостатъчност
- тежка загуба на зрението

С неизвестна честота (не е известно колко често възникват тези нежелани реакции):

- намаляване на белите кръвни клетки, което не се случва веднага
- намален брой на тромбоцитите непосредствено след инфузията – това може да е обратимо, но в редки случаи може да е фатално
- загуба на слуха, загуба на други усещания.

#### **б) Ако се лекувате за ревматоиден артрит**

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции, напр. пневмония (бактериална)
- болка при уриниране (инфекция на пикочните пътища)
- алергични реакции, които най-често възникват по време на инфузията, но може да се появят до 24 часа след нея

- промени в артериалното налягане, гадене, обрив, повишена температура, сърбеж, течащ или запушен нос, кихане, треперене, учестена сърдечна дейност и умора
- главоболие
- промени в лабораторните изследвания, назначени от Вашия лекар. Те включват намаление на количеството на някои специфични белтъци в кръвта (имуноглобулини), които подпомагат защитата срещу инфекции.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекции, напр. възпаление на бронхите (bronхит)
- чувство за тежест или пулсираща болка зад носа, бузите и очите (синусит), болка в корема, повръщане и диария, проблеми с дишането
- гъбична инфекция на стъпалата (атлетично стъпало)
- високи нива на холестерол в кръвта
- необичайни кожни усещания, като изтръпване, мравучкане, бодежи или парене, ишиас, мигрена, замайване
- опадане на косата
- тревожност, депресия
- нарушено храносмилане, диария и рефлукс, дразнене и/или разязвявания в гърлото и устата
- болка в корема, гърба, мускулите и/или ставите.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- задържане на прекомерно количество течности в лицето и тялото
- възпаление, дразнене и/или стягане в белите дробове и гърлото, кашлица
- кожни реакции, включващи уртикария, сърбеж и обрив
- алергични реакции, включващи хрипове или задух, подуване на лицето и езика, колапс.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- комплекс от симптоми, възникващи няколко седмици след инфузия с MabThera, включващи реакции, подобни на алергичните, напр. обрив, сърбеж, болка в ставите, подути лимфни възли и повишена температура.
- тежки състояния с образуване на мехури по кожата, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура.

Други рядко съобщавани нежелани реакции, дължащи се на MabThera, включват намален брой на белите кръвни клетки (неутрофили), които помагат в борбата срещу инфекции. Някои инфекции може да са тежки (моля вижте информацията за **“Инфекции”** в тази точка).

#### **в) Ако се лекувате за грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит**

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции, напр. гръдни инфекции, инфекции на пикочните пътища (болка при уриниране), простуда и херпесни инфекции
- алергични реакции, които е най-вероятно да настъпят по време на инфузията, но може да се появят до 24 часа след инфузията
- диария
- кашлица или задух
- кървене от носа
- повишено кръвно налягане
- болки в ставите или гърба
- мускулни потрепвания или треперене
- замаяност

- тремор (треперене, често на ръцете)
- трудно заспиване (безсъние)
- подуване на ръцете или глезените

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- нарушено храносмилане
- запек
- кожни обриви, включително акне или петна
- зачервяване на лицето или кожата
- запушен нос
- схванати или болезнени мускули
- болка в мускулите на ръцете или краката
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта
- повишаване на количеството на калий в кръвта
- промени в ритъма на сърцето или сърцебиене

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- тежки състояния с образуване на мехури по кожата, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура.
- повторна поява на предишна инфекция с хепатит В.

MabThera може също да предизвика промени в лабораторните изследвания, назначени от Вашия лекар.

Ако получавате MabThera с други лекарства, някои от нежеланите реакции, които може да получите, може да се дължат на другите лекарства.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате MabThera**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа MabThera

- Активното вещество на MabThera се нарича ритуксимаб. Флаконът съдържа 100 mg ритуксимаб (10 mg/ml).
- Другите съставки са: натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

### Как изглежда MabThera и какво съдържа опаковката

MabThera е бистър, безцветен разтвор, който се предлага под формата на концентрат за инфузионен разтвор. Флакони от 10 ml се предлагат по 2 флакона в опаковка.

### Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

### Производител

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Danmark**

Roche 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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

## Листовка: информация за пациента

### MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор ритуксимаб (rituximab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MabThera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MabThera
3. Как да използвате MabThera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MabThera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява MabThera и за какво се използва

##### Какво представлява MabThera

MabThera съдържа активното вещество ритуксимаб. Това е вид белтък, наречен „моноклонално антитяло”. Той се свързва към повърхността на един вид бели кръвни клетки, наречени „В лимфоцити”. Когато ритуксимаб се свърже към повърхността на тази клетка, той предизвиква смъртта ѝ.

##### За какво се използва MabThera

MabThera може да се използва за лечение на няколко различни заболявания при възрастни. Вашият лекар може да Ви предпише MabThera за лечение на:

##### а) Неходжкинов лимфом

Това е заболяване на лимфната тъкан (част от имунната система), което засяга един вид бели кръвни клетки, наречени В лимфоцити.

MabThera може да се прилага самостоятелно или с други лекарства, наречени „химиотерапевтици”.

При пациенти, при които лечението е ефикасно, MabThera може да се използва като поддържащо лечение в продължение на 2 години след приключване на първоначалното лечение.

##### б) Хронична лимфоцитна левкемия

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е най-често срещаната форма на левкемия при възрастните. ХЛЛ засяга един конкретен тип лимфоцити – В-клетките, които произхождат от костния мозък и се развиват в лимфните възли. Пациентите с ХЛЛ имат твърде много абнормни лимфоцити, които се натрупват предимно в костния мозък и кръвта. Нарастването на тези абнормни В-лимфоцити е причина за симптомите, които може да имате. MabThera в комбинация с химиотерапия разрушава тези клетки, които постепенно се отстраняват от организма от биологичните процеси.

### **в) Ревматоиден артрит**

Ревматоидният артрит е заболяване на ставите. В-лимфоцитите са причината за някои от симптомите, които имате. MabThera се използва за лечение на ревматоиден артрит при хора, които вече са опитали други лекарства, които или са престанали да действат или не са подействали достатъчно добре или са причинили нежелани реакции. MabThera се прилага заедно с друго лекарство, наречено метотрексат.

MabThera забавя увреждането на ставите Ви, предизвикано от ревматоидния артрит, и подобрява способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Най-добре се повлияват от MabThera пациенти с положителен кръвен тест за ревматоиден фактор (РФ) и/или антицикличен цитрулиниран пептид (анти-ССР). Двата теста обикновено са положителни при ревматоиден артрит и спомагат за потвърждаване на диагнозата.

### **г) Грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит**

MabThera, прилаган в комбинация с глюкокортикоиди, се използва за въвеждане в ремисия при грануломатоза с полиангиит (наричана по-рано грануломатоза на Вегенер) или микроскопски полиангиит. Грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит са две форми на възпаление на кръвоносните съдове, което засяга предимно белите дробове и бъбреците, но може да засегне също и други органи. Част от причината за тези състояния са В-лимфоцитите.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MabThera**

### **Не използвайте MabThera, ако:**

- сте алергични към ритуксимаб, други белтъци, които са подобни на ритуксимаб, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- имате тежка активна инфекция в момента
- имате отслабена имунна система
- имате тежка сърдечна недостатъчност или тежко неконтролирано сърдечно заболяване и имате ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит.

Не трябва да Ви се прилага MabThera, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera, ако:

- някога сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит. Това е, защото в някои случаи MabThera може да доведе до повторно активиране на хепатит В, което в много редки случаи може да завърши със смърт. Пациенти, които са имали инфекция с хепатит В, ще бъдат внимателно прегледани от своя лекар за признаци на тази инфекция.
- някога сте имали проблеми със сърцето (напр. стенокардия, сърцебиене или сърдечна недостатъчност) или проблеми с дишането.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera. Може да се наложи Вашият лекар да положи специални грижи за Вас по време на лечението с MabThera.



### **Ако имате ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит, уведомете Вашия лекар също и**

- ако смятате, че може да имате инфекция, дори и лека като простуда. Клетките, на които въздейства MabThera, помагат в борбата с инфекцията и трябва да изчакате докато инфекцията отзвучи, преди да Ви се приложи MabThera. Моля, уведомете Вашия лекар и ако в миналото сте имали много инфекции или страдате от тежки инфекции.
- ако смятате, че може да имате нужда от ваксиниране в близко бъдеще, включително ваксиниране, необходимо за пътуване в други страни. Някои ваксини не трябва да се прилагат едновременно с MabThera или в месеците след приложението на MabThera. Вашият лекар ще провери дали трябва да Ви се приложат ваксини, преди да започнете лечение с MabThera.

### **Деца и юноши**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство, ако сте или Вашето дете е на възраст под 18 години. Това е, защото няма много информация относно употребата на MabThera при деца и юноши.

### **Други лекарства и MabThera**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и растителни лекарства. Това е, защото MabThera може да повлияе действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина, по който действа MabThera.

По-специално, информирайте Вашия лекар:

- ако приемате лекарства за високо кръвно налягане. Може да Ви бъде казано да не приемате тези лекарства 12 часа преди да Ви се приложи MabThera. Това е, защото при някои хора има спадане на кръвното налягане, докато се прилага MabThera.
- ако някога сте приемали лекарства, които повлияват имунната Ви система – като например химиотерапия или имуносупресивни лекарства.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Бременност и кърмене**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Това се налага, защото MabThera може да премине през плацентата и да засегне бебето Ви.

Ако има вероятност да забременеете, Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от забременяване, докато използвате MabThera и в продължение на 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с MabThera. Не трябва също да кърмите до 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera. Това е, защото MabThera може да премине в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Не е известно дали MabThera повлиява способността Ви за шофиране или работа с инструменти или машини.

## **3. Как се прилага MabThera**

### **Как се прилага**

MabThera ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, които имат опит в използването на това лечение. Те ще Ви наблюдават внимателно, докато Ви се прилага това лекарство. Това е в случай, че получите някакви нежелани реакции.

MabThera винаги ще Ви се прилага като вливане (интравенозна инфузия).

## **Лекарства, давани преди всяко приложение на MabThera**

Преди да Ви се приложи MabThera, ще Ви бъдат дадени други лекарства (премедикация) за предотвратяване или намаляване на възможни нежелани реакции.

### **По колко и колко често ще получавате Вашето лечение**

#### **а) Ако се лекувате за неходжкинов лимфом**

- *Ако Ви се прилага само MabThera*  
MabThera ще Ви се прилага веднъж седмично за 4 седмици. Възможни са и повторни курсове на лечение с MabThera.
- *Ако Ви се прилага MabThera с химиотерапия*  
MabThera ще Ви се приложи в деня на химиотерапията. Това се повтаря обикновено на всеки 3 седмици до 8 пъти.
- Ако се повлиявате добре от лечението, MabThera може да Ви се прилага като поддържащо лечение на всеки 2 или 3 месеца в продължение на две години. Вашият лекар може да промени това в зависимост от Вашето повлияване от лекарството.

#### **б) Ако се лекувате за хронична лимфоцитна левкемия**

Когато се лекувате с MabThera в комбинация с химиотерапия, Вие ще получавате инфузия с MabThera на ден 0 от цикъл 1 и след това на ден 1-ви от всеки цикъл в продължение на общо 6 цикъла. Всеки цикъл има продължителност от 28 дни. Химиотерапията трябва да се прилага след инфузията с MabThera. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате едновременно поддържащо лечение.

#### **в) Ако се лекувате за ревматоиден артрит**

Всеки курс на лечение се състои от две отделни инфузии, които се правят през 2 седмици. Възможни са повторни курсове на лечение с MabThera. В зависимост от признаците и симптомите на Вашето заболяване, Вашият лекар ще реши кога трябва да получите още MabThera. Това може да бъде след месеци.

#### **г) Ако се лекувате за грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит**

Лечението с MabThera се състои от четири отделни инфузии, които се прилагат през интервали от една седмица. Преди началото на лечението с MabThera обикновено ще се прилагат кортикостероиди чрез инжекция. За лечение на състоянието Ви, Вашият лекар може по всяко време да започне лечение с кортикостероиди, които се прилагат през устата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени, но някои може да са тежки и да изискват лечение. Рядко някои от тези реакции са били фатални.

### **Реакции към инфузията**

През или в рамките на първите 2 часа на първата инфузия може да получите повишена температура, студени тръпки и треперене. Не така често, някои пациенти може да получат болка на мястото на инфузията, мехури, сърбеж, гадене, умора, главоболие, затруднено дишане, подуване на езика или гърлото, сърбеж в носа или хрема, повръщане, зачервяване на кожата или сърцебиене, инфаркт или нисък брой тромбоцити. Ако имате сърдечно заболяване или стенокардия, тези реакции може да се влошат. **Информирайте незабавно лицето, което провежда инфузията**, ако развivate някои от тези симптоми, тъй като може да се наложи инфузията да се забави или да се спре. Може да се наложи допълнително лечение с

антихистамини или парацетамол. Когато тези симптоми отзвучат или се подобряват, инфузията може да продължи. По-малко вероятно е да получите тези реакции след втората инфузия. Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви с MabThera, ако тези реакции са сериозни.

### **Инфекции**

**Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на инфекция, включително:**

- повишена температура, кашлица, възпалено гърло, пареща болка при уриниране или чувство на слабост и общо неразположение
- загуба на паметта, затруднено мислене, затруднение при ходене или загуба на зрението – те може да се дължат на много рядка, сериозна мозъчна инфекция с фатален изход (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

По време на лечението с MabThera може да получавате инфекции по-лесно.

Често те са простудни заболявания, но има случаи на пневмония или инфекции на пикочните пътища. Те са изброени по-долу в „Други нежелани реакции”.

Ако се лекувате за ревматоиден артрит, ще намерите тази информация също и в Сигналната карта за пациента, която Ви е дадена от Вашия лекар. Важно е да пазите Сигналната карта за пациента и да я покажете на Вашия партньор или на човека, който се грижи за Вас.

### **Кожни реакции**

Много рядко може да настъпят тежки кожни заболявания с образуване на мехури, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура. **Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате някои от тези симптоми.**

**Други нежелани реакции включват:**

**а) Ако се лекувате за неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия**

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- бактериални или вирусни инфекции, бронхит
- нисък брой бели кръвни клетки със или без повишена температура или нисък брой кръвни клетки, наречени „тромбоцити”
- гадене
- петна на оплешивяване по скалпа, студени тръпки, главоболие
- намален имунитет – поради по-ниски нива в кръвта на антитела, наречени „имуноглобулини” (IgG), които подпомагат защитата срещу инфекции.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекции на кръвта (сепсис), пневмония, херпес, простуда, инфекции на бронхите, гъбични инфекции, инфекции с неизвестен произход, възпаление на синусите, хепатит В
- нисък брой червени кръвни клетки (анемия), нисък брой на всички кръвни клетки
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- високи нива на кръвната захар, загуба на тегло, оток на лицето и тялото, повишени нива в кръвта на ензима „LDH”, ниски нива на калция в кръвта
- необичайни усещания по кожата, като изтръпване, мравучкане, бодежи, парене, усещане на тръпки по кожата, намалено усещане при допир
- чувство на безпокойство, проблеми със заспиването, зачервяване на лицето и на други участъци от кожата поради разширение на кръвоносните съдове
- замайване или тревожност
- повишено образуване на слъзи, проблеми със слъзния канал, възпаление на окото (конюнктивит)
- звънене в ушите, болка в ушите

- сърдечни проблеми - като инфаркт, неравномерна или ускорена сърдечна честота
- високо или ниско кръвно налягане (ниско кръвно налягане особено при изправяне)
- свиване на мускулите на дихателните пътища, което причинява затруднено дишане (бронхоспазъм), възпаление, дразнене на белите дробове, гърлото или синусите, задух, хрема
- повръщане, диария, болка в стомаха, възпаление или язви на гърлото и устата, проблеми при преглъщане, запек, нарушено храносмилане
- нарушения в храненето: недостатъчно приемане на храна, водещо до загуба на тегло
- копривна треска, повишено изпотяване, нощни изпотявания
- проблеми с мускулите – като например стягане в мускулите, ставна или мускулна болка, болка в гърба и във врата
- общ дискомфорт или чувство на безпокойство или умора, треперене, симптоми на грип
- мултиорганна недостатъчност.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- проблеми с кръвосъсирването, намалено образуване на червени кръвни клетки и повишено разграждане на червените кръвни клетки (апластична хемолитична анемия), подути или увеличени лимфни възли
- понижено настроение и загуба на интерес или удоволствие от обичайните дейности, нервност
- проблеми с вкуса – като например промяна на вкуса
- проблеми със сърцето - като например намалена сърдечна честота или гръдна болка (стенокардия)
- астма, намален приток на кислород до органите
- подуване на стомаха

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- временно повишение на количеството на някои видове антитела в кръвта (наречени имуноглобулини – IgM), химични нарушения на кръвта, причинени от разпадане на загиващите ракови клетки
- увреждане на нервите на ръцете и краката, парализирано лице
- сърдечна недостатъчност
- възпаление на кръвоносните съдове, включително тези, които водят до кожни симптоми
- дихателна недостатъчност
- увреждане на чревната стена (перфорация)
- тежки кожни проблеми с образуване на мехури, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, като например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура.
- бъбречна недостатъчност
- тежка загуба на зрението

С неизвестна честота (не е известно колко често възникват тези нежелани реакции):

- намаляване на белите кръвни клетки, което не се случва веднага
- намален брой на тромбоцитите непосредствено след инфузията – това може да е обратимо, но в редки случаи може да е фатално
- загуба на слуха, загуба на други усещания.

#### **б) Ако се лекувате за ревматоиден артрит**

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции, напр. пневмония (бактериална)
- болка при уриниране (инфекция на пикочните пътища)

- алергични реакции, които най-често възникват по време на инфузията, но може да се появят до 24 часа след нея
- промени в артериалното налягане, гадене, обрив, повишена температура, сърбеж, течащ или запушен нос, кихане, треперене, учестена сърдечна дейност и умора
- главоболие
- промени в лабораторните изследвания, назначени от Вашия лекар. Те включват намаление на количеството на някои специфични белтъци в кръвта (имуноглобулини), които подпомагат защитата срещу инфекции.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекции, напр. възпаление на бронхите (бронхит)
- чувство за тежест или пулсираща болка зад носа, бузите и очите (синусит), болка в корема, повръщане и диария, проблеми с дишането
- гъбична инфекция на стъпалата (атлетично стъпало)
- високи нива на холестерол в кръвта
- необичайни кожни усещания, като изтръпване, мравучкане, бодежи или парене, ишиас, мигрена, замайване
- опадане на косата
- тревожност, депресия
- нарушено храносмилане, диария и рефлукс, дразнене и/или разязвявания в гърлото и устата
- болка в корема, гърба, мускулите и/или ставите.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- задържане на прекомерно количество течности в лицето и тялото
- възпаление, дразнене и/или стягане в белите дробове и гърлото, кашлица
- кожни реакции, включващи уртикария, сърбеж и обрив
- алергични реакции, включващи хрипове или задух, подуване на лицето и езика, колапс.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- комплекс от симптоми, възникващи няколко седмици след инфузия с MabThera, включващи реакции, подобни на алергичните, напр. обрив, сърбеж, болка в ставите, подути лимфни възли и повишена температура.
- тежки състояния с образуване на мехури по кожата, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура.

Други рядко съобщавани нежелани реакции, дължащи се на MabThera, включват намален брой на белите кръвни клетки (неутрофили), които помагат в борбата срещу инфекции. Някои инфекции може да са тежки (моля вижте информацията за **“Инфекции”** в тази точка).

#### **в) Ако се лекувате за грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит**

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции, напр. гръдни инфекции, инфекции на пикочните пътища (болка при уриниране), простуда и херпесни инфекции
- алергични реакции, които е най-вероятно да настъпят по време на инфузията, но може да се появят до 24 часа след инфузията
- диария
- кашлица или задух
- кървене от носа
- повишено кръвно налягане
- болки в ставите или гърба

- мускулни потрепвания или треперене
- замаяност
- тремор (треперене, често на ръцете)
- трудно заспиване (безсъние)
- подуване на ръцете или глезените

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- нарушено храносмилане
- запек
- кожни обриви, включително акне или петна
- зачервяване на лицето или кожата
- запушен нос
- схванати или болезнени мускули
- болка в мускулите на ръцете или краката
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта
- повишаване на количеството на калий в кръвта
- промени в ритъма на сърцето или сърцебиене

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- тежки състояния с образуване на мехури по кожата, които могат да бъдат животозастрашаващи. Може да се появи зачервяване, често свързано с мехури по кожата или лигавиците, например по вътрешната страна на устата, гениталната област или клепачите, като може да има и повишена температура.
- повторна поява на предишна инфекция с хепатит В.

MabThera може също да предизвика промени в лабораторните изследвания, назначени от Вашия лекар.

Ако получавате MabThera с други лекарства, някои от нежеланите реакции, които може да получите, може да се дължат на другите лекарства.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате MabThera**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до: ". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа MabThera

- Активното вещество на MabThera се нарича ритуксимаб. Флаконът съдържа 500 mg ритуксимаб (10 mg/ml).
- Другите съставки са: натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

### Как изглежда MabThera и какво съдържа опаковката

MabThera е бистър, безцветен разтвор, който се предлага под формата на концентрат за инфузионен разтвор. Опаковка с 1 флакон.

### Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

### Производител

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Danmark**

Roche 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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

**Roche d.o.o.**  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.



## Листовка: информация за пациента

### MabThera 1400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение ритуксимаб (rituximab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MabThera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи MabThera
3. Как се прилага MabThera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MabThera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява MabThera и за какво се използва

##### Какво представлява MabThera

MabThera съдържа активното вещество ритуксимаб. Това е вид белтък, наречен „моноклонално антитяло“. Той се свързва към повърхността на един вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити. Когато ритуксимаб се свърже към повърхността на тази клетка, той предизвиква смъртта ѝ.

MabThera е наличен като лекарство, което се прилага чрез вливане във вената (наречен MabThera 100 mg или MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор) и като лекарство за инжектиране под кожата (наречен MabThera 1400 mg или MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение).

##### За какво се използва MabThera

MabThera 1400 mg се използва за лечение на неходжкинов лимфом при възрастни.

- Това е заболяване на лимфната тъкан (част от имунната система), което засяга определен вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити.

MabThera 1400 mg може да се прилага самостоятелно или с други лекарства, наречени „химиотерапия“.

В началото на лечението винаги ще Ви се приложи MabThera като вливане (интравенозна инфузия).

След това ще Ви се приложи MabThera като инжекция под кожата. Вашият лекар ще реши кога да започне инжекциите с MabThera.

При пациенти, при които лечението е ефикасно, MabThera може да се използва като поддържащо лечение в продължение на 2 години след приключване на първоначалното лечение.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи MabThera**

### **Не използвайте MabThera**

- ако сте алергични към ритуксимаб, други белтъци, които са подобни на ритуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако сте алергични към хиалуронидаза (ензим, който помага за увеличаване на усвояването на инжектираното активно вещество)
- ако в момента имате активна, тежка инфекция
- ако имате слаба имунна система.

Не трябва да получавате MabThera, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera, ако:

- някога сте имали или сега може да имате инфекция с хепатит. Това е, защото в някои случаи MabThera може да доведе до повторно активиране на хепатит В, което в много редки случаи може да завърши със смърт. Пациенти, които са имали хепатит В инфекция, ще бъдат внимателно прегледани от лекаря си за признаци на тази инфекция.
- някога сте имали проблеми със сърцето (напр. стенокардия, сърцебиене или сърдечна недостатъчност) или сте имали проблеми с дишането.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera. Може да се наложи Вашият лекар да положи специални грижи за Вас по време на лечението с MabThera.

### **Деца и юноши**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство, ако сте или Вашето дете е на възраст под 18 години. Това е, защото няма много информация относно употребата на MabThera при деца и юноши.

### **Други лекарства и MabThera**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и растителни лекарства. Това е, защото MabThera може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина, по който действа MabThera.

По-специално, информирайте Вашия лекар:

- ако приемате лекарства за високо кръвно налягане. Може да бъдете помолени да не приемате тези лекарства 12 часа преди да Ви се приложи MabThera. Това е, защото при някои хора има спадане на кръвното налягане, докато се прилага MabThera.
- ако някога сте приемали лекарства, които повлияват имунната Ви система – като например химиотерапия или имуносупресивни лекарства.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Бременност и кърмене**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, ако смятате, че сте бременна или планирате бременност. Това се налага, защото MabThera може да премине през плацентата и да засегне бебето Ви.

Ако има вероятност да забременеете, Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от забременяване, докато използвате MabThera и в продължение на 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с MabThera. Не трябва също да кърмите до 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera. Това е, защото MabThera може да премине в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Не е известно дали MabThera повлиява способността Ви за шофиране или работа с машини.

## **3. Как се прилага MabThera**

### **Как се прилага**

MabThera ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, които имат опит в използването на това лечение. Те ще Ви наблюдават внимателно, докато Ви се прилага това лекарство. Това е в случай, че получите някакви нежелани реакции.

В началото на лечението винаги ще Ви се приложи MabThera като вливане (интравенозна инфузия).

След това ще Ви се приложи MabThera като инжекция под кожата (подкожна инжекция) за около 5 минути. Върху стъкления флакон има отлепващ се стикер, който описва лекарствения продукт. Преди инжектиране Вашият лекар или медицинска сестра ще постави стикера върху спринцовката.

Вашият лекар ще реши кога да започне инжекциите с MabThera.

Когато се инжектира под кожата, лекарството се прилага в областта на корема, а не в други места на тялото и не в места на корема, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, твърда или където има бенки или белези.

### **Лекарства, давани преди всяко приложение на MabThera**

Преди да Ви се приложи MabThera, ще Ви се дадат други лекарства (премедикация) за предотвратяване или намаляване на възможни нежелани реакции.

### **По колко и колко често ще получавате Вашето лечение**

- MabThera ще Ви се приложи в същия ден, в който получавате химиотерапията. Обикновено се прилага на всеки 3 седмици, до 8 пъти.
- Ако се повлиявате добре от лечението, MabThera може да Ви се прилага като поддържащо лечение на всеки 2 или 3 месеца в продължение на 2 години. Вашият лекар може да промени схемата в зависимост от това как се повлиявате от лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени, но някои може да са тежки и да изискват лечение. Рядко някои от тези реакции са били фатални.

### **Реакции на мястото, където се инжектира лекарството**

Много пациенти получават някои локални нежелани реакции на мястото, където се инжектира MabThera. Те включват: болка, оток, посиняване, кървене, зачервяване на кожата, сърбеж и обрив.

Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви с MabThera, ако тези реакции са сериозни.

### **Инфекции**

**Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на инфекция, включително:**

- повишена температура, кашлица, болки в гърлото, пареща болка при уриниране, или усещане за слабост или общо неразположение
- загуба на паметта, затруднено мислене, затруднение при ходене или загуба на зрението – те може да се дължат на много рядка, сериозна мозъчна инфекция с фатален изход (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

По време на лечението с MabThera може да получавате инфекции по-лесно. Често те са простудни заболявания, но има случаи на пневмония или инфекции на пикочните пътища. Те са изброени по-долу в „Други нежелани реакции“.

**Други нежелани реакции включват:**

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- бактериални или вирусни инфекции, бронхит
- нисък брой бели кръвни клетки със или без повишена температура или нисък брой кръвни клетки, наречени тромбоцити
- гадене
- петна на оплешивяване по скалпа, студени тръпки, главоболие
- намален имунитет – поради по-ниски нива в кръвта на антитела, наречени „имуноглобулини“ (IgG), които подпомагат защитата срещу инфекции.

**Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- инфекции на кръвта (сепсис), пневмония, херпес, простуда, възпаление на бронхите, гъбични инфекции, инфекции с неизвестен произход, възпаление на синусите, хепатит В
- нисък брой червени кръвни клетки (анемия), нисък брой на всички кръвни клетки
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- високи нива на кръвна захар, загуба на тегло, оток на лицето и тялото, повишени нива в кръвта на ензима „LDH“, ниско ниво на калция в кръвта
- необичайни усещания по кожата, като изтръпване, мравучкане, бодежи, парене, тръпки, намалено усещане при допир
- чувство на безпокойство, проблеми със заспиването
- зачервяване на лицето и на други участъци от кожата поради разширение на кръвоносните съдове
- замайване или тревожност
- повишено слъзоотделяне, проблеми със слъзния канал, възпаление на окото (конюнктивит)
- звънене в ушите, болка в ушите
- сърдечни нарушения - като инфаркт, неравномерен или бърз сърдечен ритъм
- повишено или понижено кръвно налягане (ниско кръвно налягане особено при изправяне)
- свиване на мускулите на дихателните пътища, което причинява затруднено дишане (бронхоспазъм), възпаление, дразнене на белите дробове, гърлото или синусите, задух, хрема
- повръщане, диария, коремна болка, дразнене или разязвяване на гърлото и устата, затруднено преглъщане, запек, нарушено храносмилане
- нарушения в храненето, недостатъчно приемане на храна, водещо до загуба на тегло
- обрив, повишено изпотяване, нощно изпотяване
- проблеми с мускулите – като например стягане в мускулите, ставна или мускулна болка, болка в гърба и във врата

- туморна болка
- общ дискомфорт или безпокойство, умора, треперене, симптоми на грип
- мултиорганна дисфункция.

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):**

- нарушено кръвосъсирване, намалено производство на червени кръвни клетки и повишено разграждане на червените кръвни клетки (апластична хемолитична анемия), подути или увеличени лимфни възли
- понижено настроение и загуба на интерес или удоволствие от обичайните дейности, нервност
- проблеми с вкуса – като например промяна на вкуса
- сърдечни проблеми - като например намалена сърдечна честота или гръдна болка (стенокардия)
- астма, намален приток на кислород до органите
- подуване на стомаха.

**Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):**

- временно повишение на количеството на някои видове антитела в кръвта (наречени имуноглобулини – IgM), химични нарушения на кръвта, причинени от разпадане на загиващите ракови клетки
- увреждане на нервите на ръцете и краката, парализа на лицето
- сърдечна недостатъчност
- възпаление на кръвоносните съдове, включително тези, които водят до кожни симптоми
- дихателна недостатъчност
- увреждане на чревната стена (перфорация)
- тежки кожни проблеми с образуване на мехури, които могат да бъдат животозастрашаващи
- бъбречна недостатъчност
- тежка загуба на зрение (признак на увреждане на мозъчните нерви).

**С неизвестна честота (не е известно колко често възникват тези нежелани реакции):**

- намаляване на белите кръвни клетки, което не се случва веднага
- намален брой на тромбоцитите непосредствено след инфузията – това може да е обратимо, но в редки случаи може да е фатално
- загуба на слуха, загуба на други усещания.

MabThera може също да предизвика промени в лабораторните изследвания, назначени от Вашия лекар.

Ако получавате MabThera в комбинация с други лекарства, някои от нежеланите реакции, които може да получите, може да се дължат на другите лекарства.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате MabThera**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа MabThera 1400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение**

- Активното вещество е ритуксимаб. Всеки флакон съдържа 1400 mg/11,7 ml ритуксимаб. Всеки ml съдържа 120 mg ритуксимаб.
- Другите съставки са: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат,  $\alpha,\alpha$ -трехалоза дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда MabThera 1400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение и какво съдържа опаковката**

MabThera е готова за употреба, бистра до опалесцентна, безцветна до жълтеникава течност, която се доставя като разтвор за подкожно инжектиране във флакон от безцветно стъкло със запушалка от бутилова гума, с алуминиева обкатка и розов пластмасов отчупващ се диск.

Всеки флакон съдържа 1400 mg/11,7 ml ритуксимаб. Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

### **Производител**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.



## Листовка: информация за пациента

### MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение ритуксимаб (rituximab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MabThera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи MabThera
3. Как се прилага MabThera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MabThera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява MabThera и за какво се използва

##### Какво представлява MabThera

MabThera съдържа активното вещество ритуксимаб. Това е вид белтък, наречен „моноклонално антитяло“. Той се свързва към повърхността на един вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити. Когато ритуксимаб се свърже към повърхността на тази клетка, той предизвиква смъртта ѝ.

MabThera е наличен като лекарство, което се прилага чрез вливане във вената (наречен MabThera 100 mg или MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор) и като лекарство за инжектиране под кожата (наречен MabThera 1400 mg или MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение).

##### За какво се използва MabThera

MabThera 1600 mg се използва за лечение на хронична лимфоцитна левкемия при възрастни.

- Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е най-честата форма на левкемия при възрастните. ХЛЛ засяга един вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити, които произхождат от костния мозък и се развиват в лимфните възли. Пациентите с ХЛЛ имат твърде много абнормни лимфоцити, които се натрупват предимно в костния мозък и кръвта. Пролиферацията на тези абнормни В-лимфоцити е причината за симптомите, които може да имате.  
MabThera в комбинация с химиотерапия разрушава тези клетки, които постепенно се отстраняват от организма чрез биологични процеси.

Ще Ви бъде приложена MabThera 1600 mg с други лекарства, наречени „химиотерапия“. В началото на лечението винаги ще Ви се приложи MabThera като вливане (интравенозна инфузия).

След това ще Ви се приложи MabThera като инжекция под кожата. Вашият лекар ще реши кога да започне инжекциите с MabThera.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи MabThera**

### **Не използвайте MabThera**

- ако сте алергични към ритуксимаб, други белтъци, които са подобни на ритуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако сте алергични към хиалуронидаза (ензим, който помага за увеличаване на усвояването на инжектираното активно вещество)
- ако в момента имате активна, тежка инфекция
- ако имате слаба имунна система.

Не трябва да получавате MabThera, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera, ако:

- някога сте имали или сега може да имате инфекция с хепатит. Това е, защото в някои случаи MabThera може да доведе до повторно активиране на хепатит В, което в много редки случаи може да завърши със смърт. Пациенти, които са имали хепатит В инфекция, ще бъдат внимателно прегледани от лекаря си за признаци на тази инфекция.
- някога сте имали проблеми със сърцето (напр. стенокардия, сърцебиене или сърдечна недостатъчност) или сте имали проблеми с дишането.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera. Може да се наложи Вашият лекар да положи специални грижи за Вас по време на лечението с MabThera.

### **Деца и юноши**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство, ако сте или Вашето дете е на възраст под 18 години. Това е, защото няма много информация относно употребата на MabThera при деца и юноши.

### **Други лекарства и MabThera**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и растителни лекарства. Това е, защото MabThera може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина, по който действа MabThera.

По-специално, информирайте Вашия лекар:

- ако приемате лекарства за високо кръвно налягане. Може да бъдете помолени да не приемате тези лекарства 12 часа преди да Ви се приложи MabThera. Това е, защото при някои хора има спадане на кръвното налягане, докато се прилага MabThera.
- ако някога сте приемали лекарства, които повлияват имунната Ви система – като например химиотерапия или имunosупресивни лекарства.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи MabThera.

### **Бременност и кърмене**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, ако смятате, че сте бременна или планирате бременност. Това се налага, защото MabThera може да премине през плацентата и да засегне бебето Ви.

Ако има вероятност да забременеете, Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от забременяване, докато използвате MabThera и в продължение на 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с MabThera. Не трябва също да кърмите до 12 месеца след последното Ви лечение с MabThera. Това е, защото MabThera може да премине в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Не е известно дали MabThera повлиява способността Ви за шофиране или работа с машини.

## **3. Как се прилага MabThera**

### **Как се прилага**

MabThera ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, които имат опит в използването на това лечение. Те ще Ви наблюдават внимателно, докато Ви се прилага това лекарство. Това е в случай, че получите някакви нежелани реакции.

В началото на лечението винаги ще Ви се приложи MabThera като вливане (интравенозна инфузия).

След това ще Ви се приложи MabThera като инжекция под кожата (подкожна инжекция) за около 7 минути. Върху стъкления флакон има отлепващ се стикер, който описва лекарствения продукт. Преди инжектиране Вашият лекар или медицинска сестра ще постави стикера върху спринцовката.

Вашият лекар ще реши кога да започне инжекциите с MabThera.

Когато се инжектира под кожата, лекарството се прилага в областта на корема, а не в други места на тялото и не в места на корема, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, твърда или където има бенки или белези.

### **Лекарства, давани преди всяко приложение на MabThera**

Преди да Ви се приложи MabThera, ще Ви се дадат други лекарства (премедикация) за предотвратяване или намаляване на възможни нежелани реакции.

### **По колко и колко често ще получавате Вашето лечение**

Когато се лекувате с MabThera в комбинация с химиотерапия, Вие ще получите инфузия с MabThera в ден 0 от цикъл 1, след това подкожни инжекции в ден 1 от всеки последващ цикъл. Общият брой на циклите е 6. Всеки цикъл е с продължителност от 28 дни. Химиотерапията трябва да се приложи след приложението на MabThera.

Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате съпътстваща поддържаща терапия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени, но някои може да са тежки и да изискват лечение. Рядко някои от тези реакции са били фатални.

### **Реакции на мястото, където се инжектира лекарството**

Много пациенти получават някои локални нежелани реакции на мястото, където се инжектира MabThera. Те включват: болка, оток, посиняване, кървене, зачервяване на кожата, сърбеж и обрив.

Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви с MabThera, ако тези реакции са сериозни.

### **Инфекции**

**Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на инфекция, включително:**

- повишена температура, кашлица, болки в гърлото, пареща болка при уриниране, или усещане за слабост или общо неразположение
- загуба на паметта, затруднено мислене, затруднение при ходене или загуба на зрението – те може да се дължат на много рядка, сериозна мозъчна инфекция с фатален изход (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

По време на лечението с MabThera може да получавате инфекции по-лесно. Често те са простудни заболявания, но има случаи на пневмония или инфекции на пикочните пътища. Те са изброени по-долу в „Други нежелани реакции“.

**Други нежелани реакции включват:**

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- бактериални или вирусни инфекции, бронхит
- нисък брой бели кръвни клетки със или без повишена температура или нисък брой кръвни клетки, наречени тромбоцити
- гадене
- петна на оплешивяване по скалпа, студени тръпки, главоболие
- намален имунитет – поради по-ниски нива в кръвта на антитела, наречени „имуноглобулини“ (IgG), които подпомагат защитата срещу инфекции.

**Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- инфекции на кръвта (сепсис), пневмония, херпес, простуда, възпаление на бронхите, гъбични инфекции, инфекции с неизвестен произход, възпаление на синусите, хепатит В
- нисък брой червени кръвни клетки (анемия), нисък брой на всички кръвни клетки
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- високи нива на кръвна захар, загуба на тегло, оток на лицето и тялото, повишени нива в кръвта на ензима „LDH“, ниско ниво на калция в кръвта
- необичайни усещания по кожата, като изтръпване, мравучкане, бодежи, парене, тръпки, намалено усещане при допир
- чувство на безпокойство, проблеми със заспиването
- зачервяване на лицето и на други участъци от кожата поради разширение на кръвоносните съдове
- замайване или тревожност
- повишено слъзоотделяне, проблеми със слъзния канал, възпаление на окото (конюнктивит)
- звънене в ушите, болка в ушите
- сърдечни нарушения - като инфаркт, неравномерен или бърз сърдечен ритъм
- повишено или понижено кръвно налягане (ниско кръвно налягане особено при изправяне)
- свиване на мускулите на дихателните пътища, което причинява затруднено дишане (bronхоспазъм), възпаление, дразнене на белите дробове, гърлото или синусите, задух, хрема
- повръщане, диария, коремна болка, дразнене или разязвяване на гърлото и устата, затруднено преглъщане, запек, нарушено храносмилане
- нарушения в храненето, недостатъчно приемане на храна, водещо до загуба на тегло
- обрив, повишено изпотяване, нощно изпотяване
- проблеми с мускулите – като например стягане в мускулите, ставна или мускулна болка, болка в гърба и във врата

- туморна болка
- общ дискомфорт или безпокойство, умора, треперене, симптоми на грип
- мултиорганна дисфункция.

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):**

- нарушено кръвосъсирване, намалено производство на червени кръвни клетки и повишено разграждане на червените кръвни клетки (апластична хемолитична анемия), подути или увеличени лимфни възли
- понижено настроение и загуба на интерес или удоволствие от обичайните дейности, нервност
- проблеми с вкуса – като например промяна на вкуса
- сърдечни проблеми - като например намалена сърдечна честота или гръдна болка (стенокардия)
- астма, намален приток на кислород до органите
- подуване на стомаха.

**Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):**

- временно повишение на количеството на някои видове антитела в кръвта (наречени имуноглобулини – IgM), химични нарушения на кръвта, причинени от разпадане на загиващите ракови клетки
- увреждане на нервите на ръцете и краката, парализа на лицето
- сърдечна недостатъчност
- възпаление на кръвоносните съдове, включително тези, които водят до кожни симптоми
- дихателна недостатъчност
- увреждане на чревната стена (перфорация)
- тежки кожни проблеми с образуване на мехури, които могат да бъдат животозастрашаващи
- бъбречна недостатъчност
- тежка загуба на зрение (признак на увреждане на мозъчните нерви).

**С неизвестна честота (не е известно колко често възникват тези нежелани реакции):**

- намаляване на белите кръвни клетки, което не се случва веднага
- намален брой на тромбоцитите непосредствено след инфузията – това може да е обратимо, но в редки случаи може да е фатално
- загуба на слуха, загуба на други усещания.

MabThera може също да предизвика промени в лабораторните изследвания, назначени от Вашия лекар.

Ако получавате MabThera в комбинация с други лекарства, някои от нежеланите реакции, които може да получите, може да се дължат на другите лекарства.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате MabThera**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение**

- Активното вещество е ритуксимаб. Всеки флакон съдържа 1600 mg/13,4 ml ритуксимаб. Всеки ml съдържа 120 mg ритуксимаб.
- Другите съставки са: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат,  $\alpha,\alpha$ -трехалоза дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда MabThera 1600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение и какво съдържа опаковката**

MabThera е готова за употреба, бистра до опалесцентна, безцветна до жълтеникава течност, която се доставя като разтвор за подкожно инжектиране във флакон от безцветно стъкло със запушалка от бутилова гума, с алуминиева обкатка и син пластмасов отчупващ се диск.

Всеки флакон съдържа 1600 mg/13,4 ml ритуксимаб. Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

### **Производител**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.