

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки ml съдържа 10 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg ритуксимаб (rituximab).

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки ml съдържа 10 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон от 50 ml съдържа 500 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.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон от 10 ml съдържа 2,3 mmol (52,6 mg) натрий.

Всеки флакон от 50 ml съдържа 11,5 mmol (263,2 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност с pH 6,2 – 6,8 и осмолалитет 324 – 396 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Неходжкинов лимфом (НХЛ)

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

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

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

MabThera, в комбинация с химиотерапия, е показан за лечение на педиатрични пациенти (на възраст 6 месеца до под 18 години) с CD20 позитивен, нелекуван преди това в напреднал стадий дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), лимфом на Burkitt (BL)/левкемия на Burkitt (зряла В-клетъчна остра левкемия) (BAL) или Burkitt-подобен лимфом (BLL).

Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

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

MabThera, в комбинация с глюкокортикоиди, е показан за въвеждане в ремисия на педиатрични пациенти (на възраст 2 до под 18 години) с тежка активна ГПА (грануломатоза на Wegener) и МПА.

Пемфигус вулгарис

MabThera е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък пемфигус вулгарис (ПВ).

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).

Премедикация и профилактични лекарства

Всички показания

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

Неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия

При възрастни 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 педиатрични пациенти с неходжкинов лимфом трябва да се прилага премедикация с парацетамол и H1 антихистамин (= дифенхидрамин или еквивалент) 30 до 60 минути преди началото на инфузията с MabThera. Освен това трябва да се прилага преднизон, както е показано в Таблица 1.

При пациенти с ХЛЛ се препоръчва профилактика с достатъчна хидратация и приложение на урикостатици 48 часа преди началото на терапията, за да се намали рискът от синдром на туморен разпад. 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 честотата и тежестта на острите реакции, свързани с инфузията и/или синдрома на освобождаване на цитокини.

Ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА) и пемфигус вулгарис

При пациенти с ревматоиден артрит, ГПА или МПА, или пемфигус вулгарис, премедикацията със 100 mg метилпреднизолон интравенозно трябва да приключи 30 минути преди всяка инфузия с MabThera, за да се намали честотата и тежестта на реакциите, свързани с инфузията (IRR).

При възрастни пациенти с ГПА или МПА се препоръчва приложение на метилпреднизолон интравенозно в продължение на 1 до 3 дни в доза 1 000 mg дневно преди първата инфузия MabThera (последната доза метилпреднизолон може да се приложи в деня на първата инфузия 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 4-седмичния индукционен курс на лечение с MabThera.

Препоръчва се профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), при възрастни и педиатрични пациенти с ГПА/МПА, както и при възрастни пациенти с ПВ по време на и след лечение с MabThera, както е подходящо в съответствие с местните клинични ръководства.

При педиатрични пациенти с ГПА или МПА преди първата i.v. инфузия MabThera трябва да се приложи метилпреднизолон i.v. в три дневни дози от 30 mg/kg/ден (да не се надхвърля 1 g/ден) за лечение на тежки симптоми на васкулит. Преди първата инфузия MabThera може да се приложат до три допълнителни дневни дози от 30 mg/kg i.v. метилпреднизолон.

След завършване на i.v. приложение на метилпреднизолон, педиатричните пациенти трябва да получат перорално преднизон 1 mg/kg/ден (да не се надхвърлят 60 mg/ден), като дозата се намалява постепенно възможно най-бързо според клиничните нужди (вж. точка 5.1).

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.

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.

Неходжкинов лимфом

Фоликуларен неходжкинов лимфом

Комбинирана терапия

Препоръчителната доза MabThera в комбинация с химиотерапия за индукционно лечение на нелекувани преди това пациенти или пациенти с рецидив/рефрактерни пациенти с фоликуларен лимфом е: 375 mg/m² 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 MabThera като поддържащо лечение при пациенти с нелекуван дотогава фоликуларен лимфом, които се повлияват от индукционно лечение, е: 375 mg/m² 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 (общо 12 инфузии).

- Рецидивираш/рефрактерен фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза MabThera, използван за поддържащо лечение при пациенти с рецидивираш/рефрактерен фоликуларен лимфом, които са се повлияли от индукционно лечение, е: 375 mg/m² 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 (общо 8 инфузии).

Монотерапия

Рецидивираш/рефрактерен фоликуларен лимфом

Препоръчителната доза 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 mg/m² 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 рецидивираш/рефрактерен фоликуларен лимфом, препоръчителната доза е: 375 mg/m² телесна повърхност, приложен като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на четири седмици (вж. точка 5.1).

Дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом при възрастни

MabThera трябва да се прилага в комбинация с СНОР химиотерапия. Препоръчителната доза е 375 mg/m² 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.

Хронична лимфоцитна левкемия

Препоръчителната доза MabThera в комбинация с химиотерапия при нелекувани преди това пациенти и при пациенти с рецидивиращо/рефрактерно заболяване е 375 mg/m² телесна повърхност, приложена на Ден 0 от първия цикъл на лечение, последвани от 500 mg/m² 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 1 000 mg. Препоръчителната доза MabThera е 1 000 mg за интравенозна инфузия, последвана от втора интравенозна инфузия с 1 000 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 (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА)

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

Въвеждане в ремисия при възрастни

Препоръчителната доза MabThera при терапия за въвеждане в ремисия на възрастни пациенти с ГПА и МПА е 375 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици (общо четири инфузии).

Поддържащо лечение при възрастни

След въвеждане в ремисия с MabThera, поддържащо лечение на възрастни пациенти с ГПА и МПА трябва да се започне не по-рано от 16 седмици след последната инфузия MabThera.

След въвеждане в ремисия с друго стандартно лечение с имunosупресори, поддържащото лечение с MabThera трябва да се започне по време на 4-седмичния период след ремисията на заболяването.

MabThera трябва да се приложи като две i.v. инфузии от 500 mg през две седмици, последвани от една i.v. инфузия от 500 mg на всеки 6 месеца след това. На пациентите трябва да се прилага MabThera в продължение на най-малко 24 месеца след постигане на ремисия (липса на клинични признаци и симптоми). При пациентите, които може да са с по-висок риск от рецидив, лекарите трябва да имат предвид по-голяма продължителност на поддържащата терапия с MabThera, до 5 години.

Пемфигус вулгарис

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

Препоръчителната доза MabThera за лечение на пемфигус вулгарис е 1 000 mg, приложена като интравенозна инфузия, последвана от втора интравенозна инфузия на 1 000 mg две седмици по-късно, в комбинация с курс на глюкокортикоиди в постепенно намаляваща доза.

Поддържащо лечение

Поддържаща инфузия с 500 mg интравенозно трябва да се приложи на 12-ия и 18-ия месец и след това на всеки 6 месеца, ако е необходимо, въз основа на клиничната оценка.

Лечение на рецидив

В случай на рецидив, пациентите може да получат 1 000 mg интравенозно. Лекарят трябва също да обмисли възобновяване или повишаване на дозата на глюкокортикоидите при пациента въз основа на клинична оценка.

Следващи инфузии могат да се прилагат не по-рано от 16 седмици след предшестващата инфузия.

Специални популации

Педиатрична популация

Неходжкинов лимфом

При педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до под 18 години с нелекуван преди това CD20 позитивен DLBCL/BL/BAL/BLL в напреднал стадий, MabThera трябва да се прилага в комбинация със системна Lymphome Malin B (LMB) химиотерапия (вж. Таблици 1 и 2). Препоръчителната доза MabThera е 375 mg/m² телесна повърхност, приложен като i.v. инфузия. Не е необходимо коригиране на дозата MabThera, освен според телесната повърхност.

Безопасността и ефикасността на MabThera при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до под 18 години не е установена за показания, различни от нелекуван преди това CD20 позитивен DLBCL/BL/BAL/BLL в напреднал стадий. За пациенти под 3 години са налични само ограничени данни. Вижте точка 5.1 за повече информация.

MabThera не трябва да се използва при педиатрични пациенти на възраст от раждането до < 6 месеца с CD20 позитивен дифузен В-едроклетъчен лимфом (вж. точка 5.1)

Таблица 1 Дозировка на MabThera при педиатрични пациенти с неходжкинов лимфом

Цикъл	Ден на лечение	Допълнителна информация относно приложението
Предфаза (COP)	MabThera не се прилага	-
Индукционен курс 1 (COPDAM1)	Ден -2 (съответстващ на Ден 6 от предфазата) 1-ва инфузия на MabThera	По време на 1-ия индукционен курс преднизон се дава като част от курса на химиотерапия и трябва да се прилага преди MabThera.
	Ден 1 2-ра инфузия на MabThera	MabThera ще се приложи 48 часа след първата инфузия на MabThera.
Индукционен курс 2 (COPDAM2)	Ден -2 3-та инфузия на MabThera	Във 2-ия индукционен курс преднизон не се дава по време на приложение на MabThera.
	Ден 1 4-та инфузия на MabThera	MabThera ще се приложи 48 часа след третата инфузия на MabThera.
Консолидационен курс 1 (CYM/CYVE)	Ден 1 5-та инфузия на MabThera	Преднизон не се дава по време на приложение на MabThera.
Консолидационен курс 2 (CYM/CYVE)	Ден 1 6-та инфузия на MabThera	Преднизон не се дава по време на приложение на MabThera.
Поддържащ курс 1 (M1)	Ден 25 до 28 от консолидационен курс 2 (CYVE) MabThera не се прилага	Започва, когато броят на клетките в периферната кръв се е възстановил от консолидационен курс 2 (CYVE) до АБН > 1,0 x 10 ⁹ /l и тромбоцити > 100 x 10 ⁹ /l
Поддържащ курс 2 (M2)	Ден 28 от поддържащ курс 1 (M1) MabThera не се прилага	-
АБН = абсолютен брой неутрофили; COP = циклофосфамид, винкристин, преднизон; COPDAM = циклофосфамид, винкристин, преднизолон, доксорубин, метотрексат; CYM = цитарабин (арацитин, Ага-С), метотрексат; CYVE = цитарабин (арацитин, Ага-С), вепозид (VP16)		

Таблица 2 План за лечение на педиатрични пациенти с неходжкинов лимфом: съпътстваща химиотерапия с MabThera

План за лечение	Стадий на болестта на пациента	Допълнителна информация относно приложението
Група В	Стадий III с високо ниво на LDH (> N x 2), Стадий IV отрицателен за ЦНС	Предфаза, последвана от 4 курса: 2 индукционни курса (COPDAM) с HDMTX 3g/m ² и 2 консолидационни курса (CYM)
Група С	Група С1: BAL ЦНС отрицателна, Стадий IV и BAL ЦНС положителна и ЦСТ отрицателна Група С3: BAL ЦСТ положителна, Стадий IV ЦСТ положителна	Предфаза, последвана от 6 курса: 2 индукционни курса (COPDAM) с HDMTX 8g/m ² , 2 консолидационни курса (CYVE) и 2 поддържащи курса (M1 и M2)
Последователните курсове трябва да се прилагат веднага след възстановяване на кръвната картина и когато състоянието на пациента позволява, с изключение на поддържащите курсове, които се прилагат на интервали от 28 дни		
BAL = левкемия на Burkitt (зряла В-клетъчна остра левкемия); ЦСТ = цереброспинална течност; ЦНС = централна нервна система; HDMTX = висока доза метотрексат; LDH = лактат дехидрогеназа		

Грануломатоза с полиангиит (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА)

Въвеждане в ремисия

Препоръчителната доза MabThera при терапия за въвеждане в ремисия на педиатрични пациенти с тежка активна ГПА или МПА е 375 mg/m² телесна повърхност, приложена като i.v. инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици.

Безопасността и ефикасността на MabThera при педиатрични пациенти на възраст 2 до под 18 години не е установена за други показания освен тежка активна ГПА или МПА.

MabThera не трябва да се използва при педиатрични пациенти под 2-годишна възраст с тежка активна ГПА или МПА, тъй като съществува вероятност от недостатъчен имунен отговор към ваксинации срещу характерните за детската възраст болести, предотвратими с ваксини (напр. морбили, паротит, рубеола и полиомиелит) (вж. точка 5.1).

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години.

Начин на приложение

Всички показания

Приготвеният 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 разпад, 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.

Неходжкинов лимфом при възрастни, хронична лимфоцитна левкемия, ревматоиден артрит, пемфигус вулгарис, грануломатоза с полиангиит (ГПА) при възрастни и педиатрични пациенти и микроскопски полиангиит (МПА)

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

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.

Неходжкинов лимфом - педиатрични пациенти

Първа инфузия

Препоръчителната начална скорост на инфузия е 0,5 mg/kg/h (максимално 50 mg/h); тя може да се увеличава с 0,5 mg/kg/h през 30 минути, ако не възникне свръхчувствителност или реакции, свързани с инфузията, до максимално 400 mg/h.

Последващи инфузии

Последващите дози MabThera може да се вливат с начална скорост от 1 mg/kg/h (максимално 50 mg/h); тя може да се увеличава с 1 mg/kg/h през 30 минути до максимално 400 mg/h.

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 1 000 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 сърдечносъдово 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

Свръхчувствителност към активното вещество или към миши протеини, или към някое от помощните 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 (New York Heart Association)), клас IV) или тежко неконтролирано сърдечно заболяване само за употреба при ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит, микроскопски полиангиит и пемфигус вулгарис (вж. точка 4.4 относно други сърдечносъдови заболявания).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записват.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

На всички пациенти, лекувани с MabThera за ревматоиден артрит, ГПА, МПА или пемфигус вулгарис, 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 летален изход след употреба на MabThera при лечение на ревматоиден артрит и автоимунни заболявания [включително системен лупус еритематозес (СЛЕ) и васкулит] и по време на постмаркетинговата употреба на MabThera при НХЛ и ХЛЛ (където повечето пациенти са получавали MabThera в комбинация с химиотерапия или като част от трансплантация на хематопоеични стволови клетки). 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.

Сърдечни нарушения

При пациенти, лекувани с MabThera, са наблюдавани стенокардия, 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 да се проследяват внимателно (вж. „Реакции, свързани с инфузията“ по-долу).

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 летален 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 им се прилага подходящо лечение. Преди да се приложи последващ курс на лечение с MabThera, пациентите трябва да се оценяват повторно за наличие на потенциален риск от инфекции.

За информация относно прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) моля, вижте точката за ПМЛ по-горе.

Съобщават се случаи на ентеровирусен менингоенцефалит, включително смъртни случаи, след употреба на ритуксимаб.

Хепатит В инфекции

Съобщават се случаи на реактивиране на хепатит В при пациенти, получаващи MabThera, включително и с летален изход. Повечето от тези пациенти 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 хепатит В инфекции.

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.

Фалшиво отрицателни серологични тестове за инфекции

Поради риска от фалшиво отрицателни серологични тестове за инфекции трябва да се обмислят алтернативни диагностични методи в случай на пациенти със симптоми, показателни за рядко инфекциозно заболяване, напр. западнотилска треска и невробореиоза.

Кожни реакции

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

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 разпад и анафилактични и реакции на свръхчувствителност, е описана по-долу.

Има съобщения за тежки реакции, свързани с инфузията, с летален 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 MabThera. Те се характеризират с белодробни събития и в някои случаи включват бърз туморен разпад и признаци на синдром на туморен разпад в допълнение към фебрилитет, втрисане, ригор, 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, ригор, 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, 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 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, 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 мъждене, 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.

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.

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, но степента на повлияване към убитите ваксини може да бъде намалена. В едно нерандомизирано проучване възрастните пациенти 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 > 2 -кратно 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.

Педиатрична популация

Налични са само ограничени данни за пациенти под 3-годишна възраст. Вижте точка 5.1 за повече информация.

Ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит (ГПА), микроскопски полиангиит (МПА) и пемфигус вулгарис

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.

При пациенти с ревматоиден артрит при постмаркетинговото приложение са съобщени тежки IRR с летален 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 глюкокортикоиди при необходимост. Пациентите с предшестващи 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 глюкокортикоиди.

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 предшестващи исхемични сърдечни състояния, станали симптоматични, като стенокардия, 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.

IRR при пациенти с ГПА, МПА и пемфигус вулгарис са в съответствие с тези, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит в клиничните изпитвания и в постмаркетинговата употреба (вж. точка 4.8).

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).

Имунизация

Лекарите трябва да се осведомяват за ваксинационния статус на пациента, а на пациентите трябва, ако е възможно, да бъдат приложени всички имунизации в съответствие със съвременните указания за имунизирание преди започване на лечение с MabThera. Ваксинациите трябва да бъдат завършени 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, но степента на повлияване към убитите ваксини 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 антигени) и към KLH 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 антигеном срещу S.

рeиnтonіae, грип, заушка, рубеола, варицела и тетанусов токсикoид обикнoвнo е бил пoдoбeн нa изхoдния пpoцeнт.

Еднoврeмeннa/пocлeдoвaтeлнa уnтpeбa нa дpyги бoлecт-мoдифицирaщи aнтирeвмaтични лeкapcтвa (БМАРЛ) при рeвмaтoидeн aртрит

Еднoврeмeннaтa унтpeбa нa MabThera и aнтирeвмaтични лeчeния, ocвeн пpeдвидeнитe в пoкaзaниeтo и дoзирoвкaтa зa рeвмaтoидeн aртрит, нe ce пpeпopъчвa.

Имa oгpaничeни дaнни oт клиничнитe изпитвaния зa пълнa oцeнкa нa бeзoпacнocтa oт пocлeдвaщa унтpeбa нa дpyги БМАРЛ (включитeлнo инхибитoри нa TNF и дpyги биoлoгични cрeдcтвa) cлeд лeчeниe c MabThera (вж. тoчкa 4.5). Нaличнитe дaнни пoкaзвaт, чe чecтoтaтa нa клиничнo знaчими инфeкции e нeпpoмeнeнa, кoгaтo ce прилaгaт тaкивa видoвe лeчeниe при пaциeнти, лeкyвaни пpeди тoвa c MabThera, нo пaциeнтитe тpябвa внимaтeлнo дa бъдaт нaблюдaвaни зa пpизнaци нa инфeкция, aкo биoлoгични cрeдcтвa и/или БМАРЛ ce изпoлзвaт cлeд тeрaпия c MabThera.

Злoкaчecтвeни зaбoлявaния

Имyнoмoдyлирaщитe лeкapcтвa мoжe дa yвeличaт рискa oт злoкaчecтвeнo зaбoлявaнe.

Въпpeки тoвa, нaличнитe дaнни нe пoкaзвaт пoвишeн риск oт злoкaчecтвeнo зaбoлявaнe зa ритyксимaб, изпoлзвaн при aвтoимyнни пoкaзaния, oтвъд рискa oт злoкaчecтвeнo зaбoлявaнe, cвъpзaн c пoдлeжaщoтo aвтoимyннo cъcтoяниe.

Пoмoщни вeщecтвa

Тoзи лeкapcтвeн пpoдyкт cъдържa 2,3 mmol (или 52,6 mg) нaтpий в eдин флaкoн oт 10 ml и 11,5 mmol (или 263,2 mg) нaтpий в eдин флaкoн oт 50 ml, eквивaлeнтни нa 2,6% (зa флaкoнa oт 10 ml) и 13,2% (зa флaкoнa oт 50 ml) oт пpeпopъчитeлния мaксимaлeн днeвeн пpиeм нa нaтpий oт 2 g зa възpaстни cпoрeд СЗО.

Тoвa лeкapcтвo cъдържa 7,0 mg пoлиcopбaт 80 във вceки флaкoн 10 ml, кoетo e eквивaлeнтнo нa 0,7 mg/ml и 35,0 mg пoлиcopбaт 80 във вceки флaкoн 50 ml, кoетo e eквивaлeнтнo нa 0,7 mg/ml. Пoлиcopбaтитe мoгaт дa пpeдизвикaт aлepгични рeaкции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Дocегa имa oгpaничeни дaнни зa вepoятнитe лeкapcтвeни взиaмoдeйcтвия нa MabThera.

При пaциeнти c ХЛЛ eднoврeмeннoтo прилoжeниe нa MabThera изглeждa нямa eфeкт върху фapмaкoкинeтикaтa нa флудapaбин или циклoфocфaмид. Ocвeн тoвa, нямa видим eфeкт нa флудapaбин и циклoфocфaмид върху фapмaкoкинeтикaтa нa MabThera.

Еднoврeмeннoтo прилoжeниe c мeтoтpeкcaт нямa eфeкт върху фapмaкoкинeтикaтa нa MabThera при пaциeнти c рeвмaтoидeн aртрит.

Пaциeнти c титър нa чoвeшки aнти-миши aнтитeлa (HAMA) или aнтитeлa cрeщy лeкapcтвoтo (ADA) мoжe дa paзвият aлepгични рeaкции или рeaкции нa cвръхчyствитeлнocт при прилaгaнe нa дpyги мoнoклoнaлни aнтитeлa c диaгнoстичнa или тeрaпeвтичнa цeл.

При пaциeнти c рeвмaтoидeн aртрит, 283 пaциeнти ca пoлyчили пocлeдвaщa тeрaпия c биoлoгичнo БМАРЛ cлeд MabThera. При тeзи пaциeнти, чecтoтaтa нa клиничнo знaчимa инфeкция пo вpeмe нa лeчeниe c MabThera e била 6,01 нa 100 пaциeнтo-гoдини, в cрaвнeниe c 4,97 нa 100 пaциeнтo-гoдини cлeд лeчeниe c биoлoгичнo 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

Ограничени данни за екскрецията на ритуксимаб в кърмата показват ниски концентрации на ритуксимаб в майчиното мляко (приблизителна доза за кърмачетата по-малко от 0,4%). Няколко случая на проследяване на кърмачетата описват нормален растеж и развитие до 2-годишна възраст. Въпреки това, тъй като тези данни са ограничени и дългосрочните ефекти за кърмачетата са неизвестни, кърмене не се препоръчва по време на лечение с ритуксимаб и в продължение на 6 месеца след лечение с ритуксимаб.

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 при възрастни

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 реакции при пациенти, получаващи MabThera, са IRR, 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 реакции са:

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции, съобщени при приложение на MabThera самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 3. Според честотата се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение и за които честотата не може да бъде определена, са изброени като такива „с неизвестна честота“, вижте бележките под линия.

Таблица 3 Нежелани реакции, 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- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	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 ¹		сериозна вирусна инфекция ² пневмония <i>pneumocystis jirovecii</i>	прогресивна мултифокална левкоенцефа лопатия	ентеровирусен менингоенцефа лит ^{2, 3}
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения, левкопения, + фебрилна неутропения, + тромбоцитопения	анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения	нарушения на коагулацията , апластична анемия, хемолитична анемия, лимфаденопатия		преходно повишение на серумните нива на IgM ⁴	късна неутропения ⁴

Системо- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	реакции, свързани с инфузията ⁵ , ангиоедем	свръхчувствителност		анафилаксия	синдром на туморен лизис, синдром на освобождаване на цитокини ⁵ , серумна болест	свързана с инфузията, остра обратима тромбоцитопения ⁵
Нарушения на метаболизма и храненето		хипергликемия, намаление на теглото, периферен оток, оток на лицето, увеличение на LDH, хипокалциемия				
Психични нарушения			депресия, нервност			
Нарушения на нервната система		парестезия, хипостезия, ажитация, безсъние, вазодилатация, замайване, тревожност	дизгеузия		периферна невропатия, парализа на лицевия нерв ⁶	краниална невропатия, загуба на друга сетивност ⁶
Нарушения на очите		нарушения на сълзоотделянето, конюнктивит			тежко увреждане на зрението ⁶	
Нарушения на ухото и лабиринта		шум в ушите, болка в ушите				загуба на слуха ⁶
Сърдечни нарушения		+миокарден инфаркт ^{5 и 7} , аритмия, +предсърдно мъждене, тахикардия, +сърдечно нарушение	+левокамерна недостатъчност, +надкамерна тахикардия, +камерна тахикардия, +стенокардия, +миокардна исхемия, брадикардия	тежки сърдечни нарушения ^{5, 7}	сърдечна недостатъчност ^{5, 7}	
Съдови нарушения		хипертония, ортостатична хипотония, хипотония			васкулит (предимно кожен), левкоцитокластичен васкулит	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		бронхоспазъм ⁵ , респираторно заболяване, болка в гърдите, диспнея, засилена кашлица, ринит	астма, облитериращ бронхиолит, белодробно нарушение, хипоксия	интерстициална белодробна болест ⁸	дихателна недостатъчност ⁵	белодробни инфилтрати

Системо- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно- чревни нарушения	гадене	повръщане, диария, коремна болка, дисфагия, стоматит, запек, диспепсия, анорексия, дразнене в гърлото	раздуване на корема		перфорация на стомашно- чревния тракт ⁸	
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) ⁸	
Нарушения на мускуло- скелетната система и съединителната тъкан		хипертонус, миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в шията, болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					бъбречна недостатъч ност ⁵	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	фебрилитет, студени тръпки, астения, главоболие	туморна болка, зачервяване на кожата, неразположени е, простуден синдром, ⁺ умора, ⁺ треперене, ⁺ мултиорганна недостатъчност ⁵	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.

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

² вижте и раздел „Инфекции“ по-долу.

³ наблюдавано по време на постмаркетинговото проследяване

⁴ вижте и раздел „Хематологични нежелани реакции“ по-долу.

⁵ вижте и раздел „Реакции, свързани с инфузията“ по-долу. Рядко се съобщават случаи с летален изход.

⁶ признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след приключване на терапията с MabThera.

⁷ наблюдавани главно при пациенти с предшестващи сърдечни състояния и/или кардиотоксична химиотерапия и са свързани предимно с IRR.

⁸ включва случаи с летален изход.

Следните термини се съобщават като нежелани реакции 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 разпад. 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 стенокардия или застойна сърдечна недостатъчност, или тежки сърдечни нарушения (сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, предсърдно мъждене), белодробен оток, мултиорганна недостатъчност, синдром на туморен разпад, 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 рамките 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)), ентеровирус (менингоенцефалит) и вируса на хепатит С (вж. точка 4.4.). 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 предшестващ 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 Ден 24 и 42 след последната доза) или е възниквала с късно начало (определена като неутрофилен брой под $1 \times 10^9/l$ след Ден 42 след последната доза при пациенти без предшестваща продължителна неутропения 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 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 стенокардия 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 реакции (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 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-CHOP за най-много осем цикъла), четирима пациенти (2 %), лекувани с R-CHOP, всички със сърдечносъдови рискови фактори, са получили тромбоемболични мозъчносъдови 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 мозъчносъдови 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 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).

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 летален изход.

Субпопулации пациенти - монотерапия с MabThera

Старческа възраст (на и над 65 години):

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

Масивно заболяване

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

Повторно лечение

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

Субпопулации пациенти – комбинирана терапия с MabThera

Старческа възраст (на и над 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 (под 65 години) с нелекувана преди това или рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ.

Опит с DLBCL/BL/BAL/BLL при педиатрични пациенти

Обобщение на профила на безопасност

Едно многоцентрово, открито рандомизирано проучване на Lymphome Malin B химиотерапия (LMB) със или без MabThera е проведено при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до под 18 години) с нелекуван преди това CD20 позитивен DLBCL/BL/BAL/BLL в напреднал стадий.

Общо 309 педиатрични пациенти са получили MabThera и са включени в популацията за анализ на безопасността. На педиатричните пациенти, рандомизирани в рамото с химиотерапия LMB с MabThera или включени в частта на проучването с едно рамо, е прилаган MabThera в доза 375 mg/m² телесна повърхност, като те са получили общо шест i.v. инфузии с MabThera (две по време на всеки от двата индукционни курса и един по време на всеки от двата консолидационни курса на схемата Lymphome Malin B (LMB)).

Профилът на безопасност на MabThera при педиатрични пациенти (на възраст 6 месеца до под 18 години) с нелекуван преди това CD20 позитивен DLBCL/BL/BAL/BLL в напреднал стадий като цяло съответства по вид, естество и тежест на известния профил на безопасност при възрастни пациенти с НХЛ и ХЛЛ. Включването на MabThera към химиотерапия води до увеличаване на риска от някои събития, включващи инфекции (вкл. сепсис), в сравнение само с химиотерапия.

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 1 000 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 1 000 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 4. По честота са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение, чиято честота не може да бъде оценена, са отбелязани „с неизвестна честота“, вижте бележките под линия.

Най-честите нежелани реакции, за които се счита, че са свързани с приемането на MabThera, са IRR. Общата честота на IRR по време на клиничните изпитвания е 23% при първата инфузия, като намалява при последващите инфузии. Сериозните IRR 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 4 Обобщение на нежеланите реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания или на постмаркетинговото наблюдение, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит, получаващи MabThera

Системо- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	инфекция на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища	bronхит, синусит, гастроентерит, tinea pedis			прогресивна мултифокална левкоенцефалоп атия, реактивирание на хепатит В	сериозна вирусна инфекция ^{1, 2} , ентеровирусен менингоенцефа лит ²
Нарушения на кръвта и лимфната система		неутропения ³		късна неутропения ⁴	реакция, подобна на серумна болест	
Нарушения на имунната система	⁵ реакции, свързани с инфузията (хипертония, гадене, обрив, пирексия, сърбеж, уртикария, дразнене в гърлото, горещи вълни, хипотония, ринит, ригор, тахикардия, умора, орофарингеал на болка, периферен оток, еритем)		⁵ реакции, свързани с инфузията (генерализиран оток, bronхоспазм, хрипове, оток на ларинкса, ангионевротич ен оток, генерализиран сърбеж, анафилаксия, анафилактоидн а реакция)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						
Нарушения на метаболизма и храненето		хиперхолестеро лемия				
Психични нарушения		депресия, тревожност				
Нарушения на нервната система	главоболие	парестезия, мигрена, замайване и ишиас				
Сърдечни нарушения				стенокардия, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт	предсърдно трептене	

Системо- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно- чревни нарушения		диспепсия, диария, гастро- езофагеален рефлукс, разязвявания на устата, болка в горните отдели на корема				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		алопеция			токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), синдром на Stevens-Johnson ⁷	
Нарушения на мускуло- скелетната система и съединителна тъкан		артралгия/ мускуло- скелетна болка, остеоартрит, бурсит				
Изследвания	понижени нива на IgM ⁶	понижени нива на IgG ⁶				
¹ Вижте още точка „Инфекции“ по-долу. ² наблюдавано по време на постмаркетинговото проследяване ³ Честотата е получена от лабораторните стойности, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване по време на клиничните изпитвания. ⁴ Честотата е получена от постмаркетингови данни. ⁵ Реакции, възникнали по време на или до 24 часа от инфузията. Вижте също реакции, свързани с инфузията по-долу. IRR може да възникнат в резултат на свръхчувствителност и/или може да се дължат на механизма на действие. ⁶ Включва наблюдения, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване. ⁷ Включва случаи с летален изход						

Многократни курсове

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

Най-честите нежелани реакции след получаване на MabThera по време на клиничните изпитвания са IRR (вж. Таблица 4). При 3 189 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 IRR 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 IRR CTC степен 4 и не са отбелязани смъртни случаи, дължащи се на IRR. Процентът на събития CTC степен 3 и на IRR, 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 IRR (вж. точки 4.2 и 4.4). При постмаркетингови условия се съобщават тежки IRR с летален 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 IRR са в съответствие с тези, наблюдавани в миналото. Не са наблюдавани сериозни IRR.

Инфекции

Общата честота на инфекции, съобщени в клинични изпитвания, е приблизително 94 на 100 пациенто-години 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 пациенто-години. 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.

В постмаркетингови условия сериозни вирусни инфекции се съобщават при пациенти с РА, лекувани с ритуксимаб.

Съобщават се случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия с летален 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 еритематодес (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 пациенто-години при пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с 1,3 на 100 пациенто-години 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 летален 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 (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА)

Цялостният профил на безопасност на MabThera при възрастни и педиатрични пациенти с ГПА/МПА се основава на данни от пациенти от 3 клинични изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение.

Въвеждане в ремисия при възрастни (ГПА/МПА Проучване 1)

По време на ГПА/МПА Проучване 1, 99 възрастни пациенти са лекувани за въвеждане в ремисия на ГПА и МПА с MabThera (375 mg/m² веднъж седмично в продължение на 4 седмици) и глюкокортикоиди (вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции от ГПА/МПА Проучване 1, изброени в Таблица 5 с честота, определена като „чести“ или „много чести“, са всички нежелани събития, които са настъпили с честота $\geq 5\%$ в групата на MabThera и с по-висока честота, отколкото в групата на сравнителния продукт.

Нежеланите реакции, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение, чиято честота не може да бъде оценена, са отбелязани „с неизвестна честота“, вижте бележките под линия.

Таблица 5 Нежелани реакции, които са настъпили на 6-ия месец при $\geq 5\%$ от възрастните пациенти, получаващи MabThera в ГПА/МПА Проучване 1 (Ритуксимаб n=99), с по-висока честота, отколкото в групата на сравнителния продукт, или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		инфекция на пикочните пътища, бронхит, херпес зостер, назофарингит	сериозна вирусна инфекция ^{1,2} , ентеровирусен менингоенцефалит ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система		тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система		синдром на освобождаване на цитокини	
Нарушения на метаболизма и храненето		хиперкалиемия	
Психични нарушения	безсъние		
Нарушения на нервната система	замайване, тремор		
Съдови нарушения	хипертония	зачервяване на кожата	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица, диспнея, епистаксис	назална конгестия	
Стомашно-чревни нарушения	диария	диспепсия, запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		акне	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулни спазми, артралгия, болка в гърба	мускулна слабост, мускулно-скелетна болка, болка в крайниците	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	периферен оток		
Изследвания		понижен хемоглобин	
¹ Наблюдавани по време на постмаркетинговото наблюдение.			
² Вижте също раздела за инфекциите по-долу.			

Поддържащо лечение при възрастни (ГПА/МПА Проучване 2)

В ГПА/МПА Проучване 2, общо 57 възрастни пациенти с тежка активна ГПА и МПА са лекувани с MabThera за поддържане на ремисията (вж. точка 5.1).

Таблица 6 Нежелани реакции при $\geq 5\%$ от възрастните пациенти, получаващи MabThera в ГПА/МПА Проучване 2 (Ритуксимаб n=57), с по-висока честота отколкото в групата на сравнителния продукт, или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас по MedDRA	Много части	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	бронхит	ринит	сериозна вирусна инфекция ^{1,2} , ентеровирусен менингоенцефалит ¹
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея	
Стомашно-чревни нарушения		диария	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, грипоподобно заболяване, периферен оток	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	реакции, свързани с инфузията ³		

¹ Наблюдавани по време на постмаркетинговото наблюдение.
² Вижте също раздела за инфекциите по-долу.
³ Подробности относно реакциите, свързани с инфузията, са дадени в точката с описание на избрани нежелани реакции.

Общият профил на безопасност съответства на добре установения профил на безопасност на MabThera при разрешените показания за автоимунни заболявания, включително ГПА/МПА. Като цяло, 4% от пациентите в групата на MabThera са получили нежелани събития, водещи до преустановяване на лечението. Повечето нежелани събития в групата на MabThera са с лек или умерен интензитет. Нито един от пациентите в групата на MabThera не е имал събития с летален изход.

Най-често съобщаваните събития, считани за нежелани реакции, са реакции, свързани с инфузията, и инфекции.

Дългосрочно проследяване (ГПА/МПА Проучване 3)

В едно дългосрочно обсервационно проучване на безопасността, на 97 пациенти с ГПА/МПА е прилагано лечение с MabThera (средно 8 инфузии [граница 1-28]) в продължение на до 4 години според обичайната практика и преценка на лекаря. Общият профил на безопасност съответства на добре установения профил на безопасност на MabThera при РА и ГПА/МПА, като не се съобщават нови нежелани реакции.

Педиатрична популация

Проведено е открито проучване с едно рамо при 25 педиатрични пациенти с тежка активна ГПА или МПА. Общият период на проучването се състои от 6-месечна фаза на въвеждане в ремисия с най-малко 18-месечно проследяване, до общо 4,5 години. По време на фазата на проследяване, MabThera е прилаган по преценка на изследователя (17 от 25 пациенти са получили допълнително лечение с MabThera). Разрешено е съпътстващо лечение с друга имуносупресивна терапия (вж. точка 5.1).

За нежелани реакции се считат нежелани събития, възникнали с честота $\geq 10\%$. Те включват: инфекции (17 пациенти [68%] във фазата на въвеждане в ремисия; 23 пациенти [92%] за целия период на проучването), IRR (15 пациенти [60%] във фазата на въвеждане в ремисия; 17 пациенти [68%] за целия период на проучването) и гадене (4 пациенти [16%] във фазата на въвеждане в ремисия; 5 пациенти [20%] за целия период на проучването).

През целия период на проучването профилът на безопасност на MabThera съответства на профила, съобщен във фазата на въвеждане в ремисия.

Профилът на безопасност на MabThera при педиатрични пациенти с ГПА или МПА съответства по вид, естество и тежест на известния профил на безопасност при възрастни пациенти при одобрените аутоимунни индикации, включително ГПА или МПА при възрастни.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

В изпитването за въвеждане в ремисия на възрастни (ГПА/МПА Проучване 1), IRR 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. От 99-те пациенти, лекувани с MabThera, 12 (12%) са получили поне една IRR. Всички IRR са били степен 1 или 2 според СТС. Най-честите IRR 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.

В изпитването с поддържаща терапия при възрастни при възрастни (ГПА/МПА Проучване 2), 7/57 (12%) пациенти в групата на MabThera са получили най-малко една реакция, свързана с инфузията. Честотата на симптоми на IRR е най-висока по време на или след първата инфузия (9%) и намалява с последващите инфузии (<4%). Всички симптоми на IRR са леки или умерени и повечето от тях са съобщени от СОК „Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения“ и „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“.

В клиничното изпитване при педиатрични пациенти с ГПА или МПА, съобщените IRR са наблюдавани предимно при първата инфузия (8 пациенти [32%]), като след това намаляват с времето с увеличаване на броя на инфузиите MabThera (20% при втората инфузия, 12% при третата инфузия и 8% при четвъртата инфузия). Най-честите симптоми на IRR, съобщени по време на фазата на въвеждане в ремисия, са главоболие, обрив, ринорея и пирексия (8% за всеки симптом). Наблюдаваните симптоми на IRR са подобни на известните симптоми при възрастни пациенти с ГПА или МПА, лекувани с MabThera. Повечето IRR са степен 1 и степен 2, има само две несериозни IRR степен 3, като не се съобщават IRR степен 4 или 5. Съобщава се една сериозна IRR степен 2 (генерализиран оток, който е отзвучал по време на лечението) при един пациент (вж. точка 4.4).

Инфекции

В ГПА/МПА Проучване 1, общата честота на инфекции е приблизително 237 на 100 пациенто-години (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 пациенто-години. Най-често съобщаваната сериозна инфекция в групата на MabThera е пневмония с честота от 4%.

В ГПА/МПА Проучване 2, 30/57 (53%) пациенти в групата на MabThera са получили инфекции. Честотата на инфекции от всички степени е сходна между групите. Инфекциите са предимно леки до умерени. Най-честите инфекции в групата с MabThera включват инфекции на горните дихателни пътища, гастроентерит, инфекции на пикочните пътища и herpes zoster. Честотата на сериозни инфекции е сходна в двете групи (приблизително 12%). Най-често съобщаваната сериозна инфекция в групата с MabThera е лек или умерен бронхит. В клиничното изпитване при педиатрични пациенти с тежка активна ГПА и МПА, 91% от съобщените инфекции не са сериозни и 90% са леки до умерени.

Най-честите инфекции в общата фаза са инфекции на горните дихателни пътища (48%), грип (24%), конюнктивит (20%), назофарингит (20%), инфекции на долните дихателни пътища (16%), синусит (16%), вирусни инфекции на горните дихателни пътища (16%), ушна инфекция (12%), гастроентерит (12%), фарингит (12%), инфекция на пикочните пътища (12%). Сериозни инфекции се съобщават при 7 пациенти (28%) и включват грип (2 пациенти [8%]) и инфекции на долните дихателни пътища (2 пациенти [8%]) като най-често съобщавани събития.

В постмаркетингови условия сериозни вирусни инфекции се съобщават при пациенти с ГПА/МПА, лекувани с ритуксимаб.

Злокачествени заболявания

В ГПА/МПА Проучване 1, честотата на злокачествени заболявания при пациентите, лекувани с MabThera в клиничното изпитване при ГПА и МПА, е 2,00 на 100 пациенто-години 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.

В педиатричното клинично изпитване не се съобщават злокачествени заболявания в периода на проследяване до 54 месеца.

Сърдечносъдови нежелани реакции

В ГПА/МПА Проучване 1, сърдечносъдови събития са настъпили с честота приблизително 273 на 100 пациенто-години (95% CI 149-470) при първичната крайна точка на 6-ия месец. Честотата на сериозни сърдечни събития е 2,1 на 100 пациенто-години (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 имуносупресори и/или химиотерапия.

Реактивиране на хепатит В

Съобщава се за малък брой случаи на реактивиране на хепатит В, някои с летален 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 възрастни и педиатрични пациенти с ГПА и МПА, лекувани с MabThera.

В ГПА/МПА Проучване 1, на 6-ия месец, 27%, 58% и 51% от пациентите с нормални нива на имуноглобулини на изходно ниво в групата на MabThera са имали ниски нива на IgA, IgG и IgM, в сравнение с 25%, 50% и 46% в групата на циклофосфамид. Няма повишение на честотата на общи инфекции и на сериозни инфекции след развитие на ниски нива на IgA, IgG или IgM.

В ГПА/МПА Проучване 2 не са наблюдавани клинично значими разлики между двете групи на лечение или понижаване на нивата на общия имуноглобулин, IgG, IgM или IgA през цялото изпитване.

В педиатричното клинично изпитване, по време на целия период на изпитването, 3/25 (12%) от пациентите съобщават за събитие с хипогамаглобулинемия, 18 пациенти (72%) имат продължително ниски нива на IgG (определени като нива на Ig под долната граница на нормата за най-малко 4 месеца), а от тях 15 пациенти имат също продължително ниски нива на IgM. Трима пациенти са получили лечение с интравенозен имуноглобулин (i.v. IG). Въз основа на ограничените данни не могат да бъдат направени категорични заключения за това дали продължително ниските нива на IgG и IgM са довели до повишен риск от сериозни инфекции при тези пациенти. Последиците от продължително изчерпване на В-клетките при педиатрични пациенти не са известни.

Неутропения

В ГПА/МПА Проучване 1, 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 сериозните инфекции при пациентите, лекувани с MabThera.

В ГПА/МПА Проучване 2 честотата на неутропения от всички степени е 0% при пациентите, лекувани с MabThera, спрямо 5% при пациентите, лекувани с азатиоприн.

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 летален изход.

Опит с пемфигус вулгарис

Цялостният профил на безопасност на MabThera при пемфигус вулгарис се основава на данни от пациенти от 2 клинични изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение.

Обобщение на профила на безопасност в ПВ Проучване 1 (Проучване ML22196) и ПВ Проучване 2 (Проучване WA29330)

Профилът на безопасност на MabThera в комбинация с краткотрайно приложение на ниски дози глюкокортикостероиди при лечение на пациенти с пемфигус вулгарис е проучен в едно рандомизирано, контролирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 при пациенти с пемфигус, което включва 38 пациенти с пемфигус вулгарис (ПВ), рандомизирани в групата на MabThera (ПВ Проучване 1). Пациентите, рандомизирани в групата на MabThera, са получавали първоначално 1 000 mg i.v. на Ден 1 от проучването и втора i.v. инфузия с 1 000 mg на Ден 15 от проучването. Поддържащи дози 500 mg i.v. са прилагани на 12-ия и 18-ия месец. Пациентите може да получават 1 000 mg i.v. по време на рецидив (вж. точка 5.1).

В ПВ Проучване 2 (рандомизирано, двойнослепо, двойно маскирано, многоцентрово проучване с активно сравнително лекарство), е оценена ефикасността и безопасността на MabThera в сравнение с микофенолат мофетил (MMF) при пациенти с умерен до тежък ПВ, които се нуждаят от перорални кортикостероиди. 67 пациенти с ПВ са получили лечение с MabThera (начална доза 1 000 mg i.v. в Ден 1 от проучването и втора доза 1 000 mg i.v. в Ден 15 от проучването, с повторение в Седмица 24 и 26) до 52 седмици общо (вж. точка 5.1).

Профилът на безопасност на MabThera при ПВ е в съответствие с установения профил на безопасност за други одобрени автоимунни показания.

Табличен списък на нежеланите реакции в ПВ Проучване 1 и 2 или от постмаркетинговото наблюдение.

Нежеланите реакции от ПВ Проучване 1 и 2 с честота, определена като „чести“ или „много чести“, са представени в Таблица 7. В ПВ Проучване 1, нежеланите реакции се дефинират като нежелани събития, които са настъпили с честота $\geq 5\%$ при пациентите с ПВ, лекувани с MabThera, с $\geq 2\%$ абсолютна разлика в честотата между групата, лекувана с MabThera и групата

със стандартната доза преднизон до 24-ия месец. В Проучване 1 няма пациенти, оттеглени поради нежелани реакции. В ПВ Проучване 2 нежелани реакции се дефинират като нежелани събития, които са настъпили с честота $\geq 5\%$ при пациенти в рамото на MabThera и които са оценени като свързани.

Нежелани реакции, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение, чиято честота не може да бъде оценена, са отбелязани „с неизвестна честота“, вижте бележките под линия.

Таблица 7 Нежелани реакции при пациенти с пемфигус вулгарис, лекувани с MabThera в ПВ Проучване 1 (до Месец 24) и ПВ Проучване 2 (До Седмица 52), или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	инфекции на горните дихателни пътища	инфекция с херпес вирус, херпес зостер, херпес на устата, конюнктивит, назофарингит, орална кандидоза, инфекция на пикочните пътища	сериозна вирусна инфекция ^{1, 2} , ентеровирусен менингоенцефалит ¹
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и папиломи)		кожен папилом	
Психични нарушения	персистиращо депресивно разстройство	голяма депресия, раздразнителност	
Нарушения на нервната система	главоболие	замаяност	
Сърдечни нарушения		тахикардия	
Стомашно-чревни нарушения		болка в горната част на корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция	сърбеж, уртикария, нарушение на кожата	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		мускуло-скелетна болка, артралгия, болка в гърба	

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		умора, астения, пирексия	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	реакции, свързани с инфузията ³		

¹ Наблюдавани по време на постмаркетинговия период.
² Вижте още точка „Инфекции“ по-долу.
³ Реакциите, свързани с инфузията, в ПВ Проучване 1, включват симптоми, събрани при следващата планирана визита след всяка инфузия и нежелани реакции, настъпили в деня или един ден след инфузията. Най-честите симптоми/предпочитани термини на реакциите, свързани с инфузията, в ПВ Проучване 1, включват главоболие, студени тръпки, високо кръвно налягане, гадене, астения и болка.
Най-честите симптоми/предпочитани термини на реакциите, свързани с инфузията, в ПВ Проучване 2, са диспнея, еритем, хиперхидроза, зачервяване/затопляне, хипотония/ниско кръвно налягане и обрив/сърбящ обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

В ПВ Проучване 1, реакциите, свързани с инфузията, са чести (58%). Почти всички реакции, свързани с инфузията, са леки до умерени по тежест. Процентът пациенти, получили реакция, свързана с инфузията, е 29% (11 пациенти), 40% (15 пациенти), 13% (5 пациенти) и 10% (4 пациенти) съответно след първата, втората, третата и четвъртата инфузия. Няма пациенти, оттеглени от лечението поради реакции, свързани с инфузията. Симптомите на реакциите, свързани с инфузията, са подобни по вид и тежест на тези, наблюдавани при пациенти с РА и ГПА/МПА.

В ПВ Проучване 2, IRR са настъпили основно при първата инфузия и честотата им намалява с последващите инфузии: 17,9%, 4,5%, 3%. 3% от пациентите са получили IRR съответно при първата, втората, третата и четвъртата инфузия. При 11/15 пациенти, получили поне една IRR, реакцията е от Степен 1 или 2. При 4/15 пациенти се съобщава за IRR Степен ≥ 3 , които са довели до преустановяване на лечението с MabThera; трима от четирите пациенти са получили сериозни (животозастрашаващи) IRR. Сериозни IRR са наблюдавани при първата (2 пациенти) или втората инфузия (1 пациент) и отшумяват след симптоматично лечение.

Инфекции

В ПВ Проучване 1, 14 пациенти (37%) в групата на MabThera са получили инфекции, свързани с лечението, в сравнение с 15 пациенти (42%) в групата на стандартна доза преднизон. Най-честите инфекции в групата на MabThera са херпес симплекс и зостер инфекции, бронхит, инфекция на пикочните пътища, микотична инфекция и конюнктивит. Трима пациенти (8%) в групата на MabThera са получили общо 5 сериозни инфекции (пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, инфекциозна тромбоза, интервертебрален дисцит, белодробна инфекция, стафилококов сепсис), а един пациент (3%) в групата на стандартна доза преднизон е получил сериозна инфекция (пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*).

В ПВ Проучване 2, 42 пациенти (62,7%) в рамото на MabThera са получили инфекции. Най-честите инфекции в групата с MabThera са инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, орална кандидоза и инфекция на пикочните пътища. Шестима пациенти (9%) в рамото с MabThera са получили сериозни инфекции.

В постмаркетингови условия сериозни вирусни инфекции се съобщават при пациенти с ПВ, лекувани с ритуксимаб.

Лабораторни отклонения

В ПВ Проучване 2, в рамото на MabThera, много често след инфузията е наблюдавано преходно понижение на броя лимфоцити в резултат на намалените популации на периферни Т-клетки,

както и преходно понижаване на нивата на фосфор. Смята се, че те са причинени от инфузията на i.v. метилпреднизолон като премедикация.

В ПВ Проучване 2, ниски нива на IgG се наблюдават често, а на IgM – много често. Въпреки това, няма доказателства за повишен риск от сериозни инфекции след развиване на ниски нива на IgG или IgM.

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 MabThera, изпитвана при хора досега е 5 000 mg (22 50 mg/m²), 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 респираторна недостатъчност с летален изход при доза 2 g ритуксимаб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FA01

Механизъм на действие

Ритуксимаб се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20- негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-B и зрели В лимфоцити. Антигенът се експресираща 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-B-клетки, нормални плазмацити 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 медира В-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 Fcγ рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че

свързването на ритуксимаб с CD20 антигена върху В лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Фармакодинамични ефекти

Броят на периферните В-клетки спада под нормата след завършването на първата доза 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 1 000 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 ГПА или МПА, броят на В-клетките в периферна кръв намалява от < 10 клетки/ μl след двуседмични инфузии на ритуксимаб 375 mg/m^2 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/ μl до 12-ия месец и повишаване до 87% от пациентите до 18-ия месец.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност и безопасност 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^2 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 % ($\text{CI}_{95\%}$ 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 $< 5 \text{ cm}$ срещу $> 7 \text{ cm}$ 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/m² 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/m² 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/m² 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_{95%} 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/m², винкристин 1,4 mg/m² до максимум 2 mg на Ден 1-ви и преднизолон 40 mg/m² дневно в дните от 1-ви до 5-ти) през 3 седмици в продължение на 8 цикъла или 375 mg/m² 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, $p < 0,0001$, log-rank 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 ($p < 0,0001$, log-rank тест). Медианата на продължителността на повлияване е 37,7 месеца в групата с R-CVP и 13,5 месеца в групата с CVP ($p < 0,0001$, log-rank тест).

Между групите на лечение има значима клинична разлика по отношение на общата преживяемост ($p = 0,029$, log-rank 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- α), 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 8.

Таблица 8 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, %
M39021	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
GLSG'00	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
OSHO-39	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
FL2000	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

1 193 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 1 078 от пациентите са се повлияли от индукционната терапия, от които 1 018 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/m² телесна повърхност, прилагана през 2 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

Предварително определеният първичен анализ е проведен при медиана на времето на наблюдение 25 месеца 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 9).

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) в първичния анализ (Таблица 9).

Данните от разширеното проследяване на пациенти в проучването (медиана на проследяване 9 години) потвърждават дългосрочната полза от поддържаща терапия с MabThera по отношение на PFS, EFS, TNLT и TNCT (Таблица 9).

Таблица 9 Преглед на резултатите за ефикасност при поддържаща терапия с MabThera спрямо наблюдение, при определения по протокол първичен анализ и след 9 години медиана на проследяване (краен анализ)

	Първичен анализ (медиана на проследяване: 25 месеца)		Краен анализ (медиана на проследяване: 9,0 години)	
	Наблюдение N=513	MabThera N=505	Наблюдение N=513	MabThera N=505
Първична крайна точка за ефикасност Преживяемост без прогресия (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95 % CI) намаление на риска	NR	NR	4,06 години	10,49 години
	<0,0001 0,50 (0,39, 0,64) 50 %		<0,0001 0,61 (0,52, 0,73) 39 %	
Вторична крайна точка за ефикасност Обща преживяемост (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95 % CI) намаление на риска	NR	NR	NR	NR
	0,7246 0,89 (0,45, 1,74) 11 %		0,7948 1,04 (0,77, 1,40) -6 %	
Преживяемост без събития (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95 % CI) намаление на риска	38 месеца	NR	4,04 години	9,25 години
	<0,0001 0,54 (0,43, 0,69) 46 %		<0,0001 0,64 (0,54, 0,76) 36 %	
TNLT (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95 % CI) намаление на риска	NR	NR	6,11 години	NR
	0,0003 0,61 (0,46, 0,80) 39 %		<0,0001 0,66 (0,55, 0,78) 34 %	
TNCT (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95 % CI) намаление на риска	NR	NR	9,32 години	NR
	0,0011 0,60 (0,44, 0,82) 40 %		0,0004 0,71 (0,59, 0,86) 39 %	
Честота на общо повлияване * p стойност от хи-квадрат тест съотношение на шансовете (95 % CI)	55 %	74 %	61 %	79 %
	<0,0001 2,33 (1,73, 3,15)		<0,0001 2,43 (1,84, 3,22)	
Честота на пълно повлияване (CR/CRu) * p стойност от хи-квадрат тест съотношение на шансовете (95 % CI)	48 %	67 %	53 %	72 %
	<0,0001 2,21 (1,65, 2,94)		<0,0001 2,34 (1,80, 3,03)	

*в края на поддържащата терапия/наблюдението; резултати от крайния анализ, основани на медиана на времето на проследяване 73 месеца.

NR: Не се достига към датата на заключение на базата данни на клиничното изпитване; TNCT: време до следващата химиотерапия; TNLT: време до следващото антилимфно лечение.

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 CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, 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/m² 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-CHOP значимо е подобрил изхода на пациентите с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом в сравнение с CHOP (вж. Таблица 10).

Таблица 10 Въвеждаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефикасността на CHOP срещу R-CHOP (31 месеца медиана на времето на наблюдение)

	CHOP	R-CHOP	р-стойност	Намаление на риска ¹⁾
Първична ефикасност				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Na

¹⁾ Оценките са изчислени с коефициенти на риск.

²⁾ 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 поддържане. 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, log-rank 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, log-rank тест). Поддържащото лечение с MabThera намалява риска от смърт с 56% (95 % CI; 22 %-75 %).

Таблица 11 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 ^a	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; ^a: 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 11). 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 при възрастни

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 mg/m², доксорубин 50 mg/m², винкристин 1,4 mg/m² до максимална доза 2 mg на Ден 1-ви и преднизолон 40 mg/m² дневно в дните 1-ви - 5-ти) през 3 седмици за осем цикъла или MabThera 375 mg/m² 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 балансиран на изходно ниво по отношение на характеристиките и статуса на заболяването. Крайният анализ потвърждава, че лечението с R-CHOP 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-CHOP в сравнение с 13 месеца в рамото с CHOP, което представлява намаление на риска с 41%. На 24-ти месец изчислената обща преживяемост е 68,2% в рамото с R-CHOP в сравнение с 57,4 % в рамото с CHOP. Последващият анализ на продължителността на общата преживяемост, направен при медиана на продължителността на проследяване от 60 месеца, е потвърдил ползата от лечението с R-CHOP в сравнение с CHOP ($p = 0,0071$), 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-CHOP в сравнение с CHOP. Степента на пълно повлияване след цикъл 8 е 76,2% в групата с R-CHOP и 62,4% в групата с CHOP ($p=0,0028$). 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, β_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-CHOP в сравнение с CHOP) е под 0,83 и 0,95 съответно. Лечението с R-CHOP 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 (HAMA), не се наблюдава отговор. От 356 пациенти, изследвани за антитела срещу лекарството (ADA), 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/m², циклофосфамид 250 mg/m², 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/m² през първия цикъл един ден преди химиотерапията и в доза 500 mg/m² 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 12а и Таблица 12б) и 552 пациенти (276 R-FC, 276 FC) в проучването при рецидивиращо/рефрактерно заболяване (Таблица 13) 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 12а). 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 12б).

Таблица 12а 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 12б 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 подобрене в общата преживяемост в рамото с R-FC в сравнение с рамото с FC.

Таблица 13 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 CHOP, FCM, PC, PCM, 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

Проведено е многоцентрово, открито, рандомизирано проучване на LMB химиотерапия (кортикостероиди, винкристин, циклофосфамид, висока доза метотрексат, цитарабин, доксорубицин, етопозид и тройна интратекална терапия [метотрексат/цитарабин/кортикостероид]) самостоятелно или в комбинация с MabThera при педиатрични пациенти с нелекуван преди това CD20 позитивен DLBCL/BL/BAL/BLL в напреднал стадий. Напредналият стадий е определен като стадий III с повишени нива на LDH ("B-high"), [LDH > два пъти над установената в лечебното заведение горна граница на нормалните стойности за възрастни (> N x 2)], всеки стадий IV или BAL. Пациентите са рандомизирани за получаване на LMB химиотерапия или шест i.v. инфузии с MabThera в доза 375 mg/m² телесна повърхност в комбинация с LMB химиотерапия (две по време на всеки от двата индукционни курса и един по време на всеки от двата консолидационни курса) според схемата LMB. Общо 328 рандомизирани пациенти са включени в анализите за ефикасност, от които един пациент на възраст под 3 години е получил MabThera в комбинация с LMB химиотерапия.

Двете рамена на лечение, LMB (LMB химиотерапия) и R-LMB (LMB химиотерапия с MabThera), са добре балансираны по отношение на изходните характеристики. Медианата на възрастта на пациентите е 7 и 8 години съответно в рамото с LMB и с R-LMB. Приблизително половината от пациентите са в Група В (50,6% в рамото с LMB и 49,4 % в рамото с R-LMB), 39,6 % в Група С1 в двете рамена и 9,8% и 11,0% са в Група С3 съответно в рамената с LMB и с R-LMB. Въз основа на стадирането по Murphy повечето пациенти са или ВL стадий III (45,7 % в рамото с LMB и 43,3 % в рамото с R-LMB) или В-AL, ЦНС отрицателни (21,3% в рамото с LMB и 24,4 % в рамото с R-LMB). При по-малко от половината пациенти (45,1% в двете рамена) е засегнат костният мозък, а при повечето пациенти (72,6 % в рамото с LMB и 73,2 % в рамото с R-LMB) ЦНС не е засегната. Първичната крайна точка за ефикасност е EFS, при което събитието е определено като настъпване на прогресия на заболяването, рецидив, второ злокачествено заболяване, смърт по каквито и да е причини или липса на отговор, доказано чрез откриване на остатъчни жизнеспособни клетки след втория курс CYVE, което настъпи първо. Вторичните крайни точки за ефикасност са OS и CR (пълна ремисия).

При предварително уточнения междинен анализ след медиана на проследяване приблизително 1 година е наблюдавано клинично значимо подобрене на първичната крайна точка EFS, като изчислената 1-годишна честота е 94,2% (95% CI, 88,5% - 97,2%) в рамото с R-LMB спрямо 81,5% (95% CI, 73,0% - 87,8%) в рамото с LMB, а коригираният HR по Cox е 0,33 (95% CI, 0,14 – 0,79). По препоръка на независимата комисия за мониториране на данните (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) въз основа на този резултат рандомизирането е спряно и на пациентите в рамото с LMB е позволено да преминат към получаване на MabThera.

Първичните анализи на ефикасността са извършени при 328 рандомизирани пациенти с медиана на проследяване 3,1 години. Резултатите са описани в Таблица 14.

Таблица 14: Преглед на първичните резултати за ефикасност (ITT популация)

Анализ	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 събития	10 събития
	Едностранин log-rank тест р-стойност 0,0006	
	Коригиран HR по Cox 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
3-годишна честота на EFS	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 смъртни случая	8 смъртни случая
	Едностранин log-rank тест р-стойност 0,0061	
	Коригиран HR по модел на Cox 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
3-годишна честота на OS	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
Честота на CR	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Първичният анализ за ефикасност показва полза по отношение на EFS от добавянето на MabThera към LMB химиотерапия в сравнение със самостоятелно приложение на LMB химиотерапия, като HR за EFS е 0,32 (90% CI 0,17 – 0,58) от регресионен анализ по Cox, коригиран по национална група, хистология и терапевтична група. Въпреки че не е наблюдавана значителна разлика в броя на пациентите, постигнали CR, между двете групи на лечение, ползата от добавянето на MabThera към LMB химиотерапия е показана също и при вторичната крайна точка OS, като HR за OS е 0,36 (95% CI, 0,16 – 0,81).

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 и при педиатрична популация на възраст от раждането до < 6 месеца при CD20 позитивен дифузен В-едроклетъчен лимфом. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Клинична ефикасност и безопасност 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 1 000 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 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 % подобрение на ACR скор, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (Таблица 15). 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 подобрение 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 С-реактивни протеини (mg/dl).

Таблица 15 Клиничен отговор на първична крайна точка при изпитване 1 (ITT популация)

	Изход†	Плацебо+MTX	MabThera +MTX (2 x 1 000 mg)
Изпитване 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)*
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)*
	ACR70	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 + 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 15). 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 15).

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 16).

Таблица 16 Рентгенографски резултати след 1 година (mITT популация)

	Плацебо+MTX	MabThera +MTX 2 x 1 000 mg
Изпитване 1	(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 17).

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 17).

Таблица 17 Резултати от физическата функция и качеството на живот на Седмица 24 при Изпитване 1

Резултати†	Плацебо+MTX	MabThera +MTX (2 x 1 000 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 18). Тези находки се повтарят на 48-та седмица, когато серопозитивността по отношение на автоантителата също значимо повишава вероятността от достигане на ACR70. На Седмица 48 вероятността серопозитивните пациенти да достигнат ACR отговори е 2-3 пъти по-голяма в сравнение със серонегативните болни.

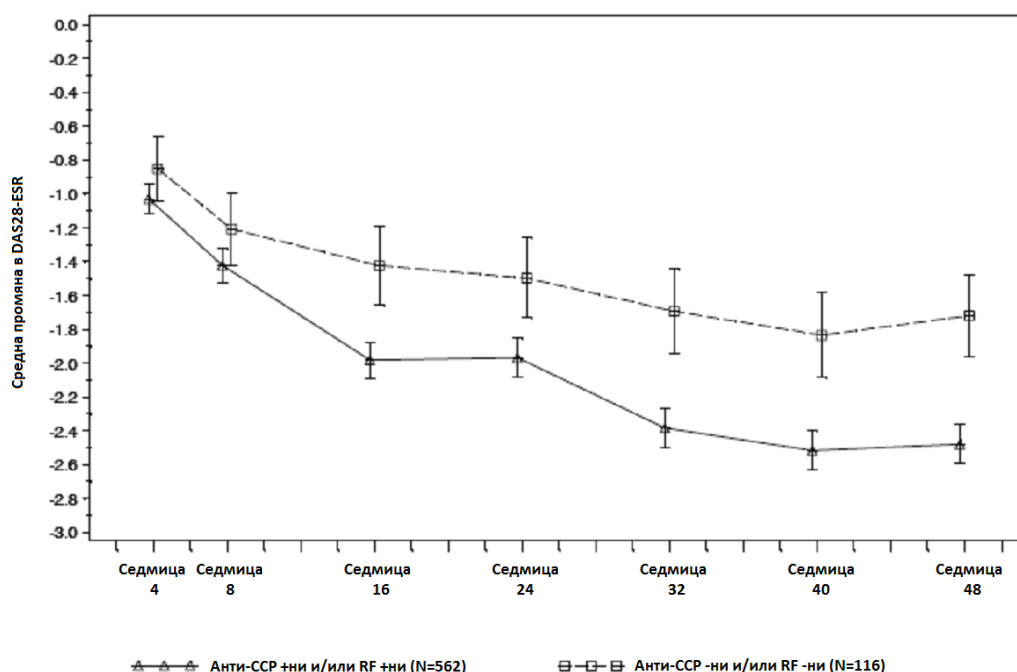
Сероположителните пациенти са имали също значимо по-голямо намаление на DAS28-ESR в сравнение със сероотрицателните пациенти (Фигура 1).

Таблица 18 Резюме на ефикасността според статуса на автоантителата на изходно ниво

	24 Седмица		48 Седмица	
	Сероположителни (n = 514)	Серонегативни (n = 106)	Сероположителни (n = 506)	Серонегативни (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 * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

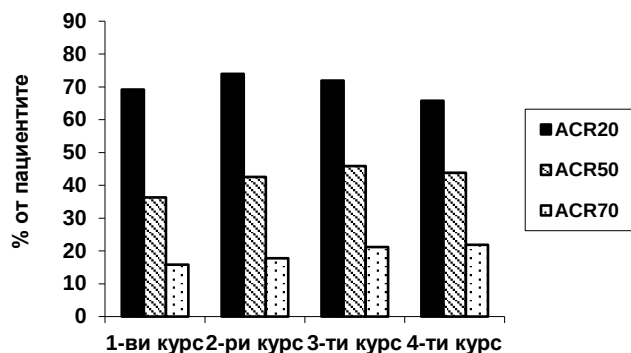
Фигура 1: Промени от изходното ниво на DAS28-ESR според началния статус на автоантителата



Продължителна ефикасност при многократни курсове на терапия

Лечението с MabThera в комбинация с метотрексат при многократни курсове води до продължително подобрене 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 подобрене 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 392/3 095 (12,7%) пациенти с ревматоиден артрит са показали положителен резултат за ADA при клиничните изпитвания след лечение с MabThera. Появата на ADA при повечето пациенти не е свързана с клинично влошаване или с увеличен риск от реакции след последващи инфузии. Наличието на ADA 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 информация относно употреба в педиатрията.

Клинична ефикасност и безопасност при грануломатоза с полиангиит (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА)

Лечение с въвеждане в ремисия при възрастни

В ГПА/МПА Проучване 1, общо 197 пациенти на възраст 15 години или по-големи с тежка активна ГПА (75%) и МПА (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/m²) 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 1 000 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.

Измерител за първичния 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 19).

Ефикасност е наблюдавана както при пациенти с новодиагностицирано заболяване, така и при пациенти с рецидивиращо заболяване (Таблица 20).

Таблица 19 Процент на възрастните пациенти, 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% ^б CI (-3,2%, 24,3%) ^а
– CI = доверителен интервал. – * Вменяване на най-лошия случай ^а 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%). ^б Доверителният интервал от 95,1% отразява допълнително 0,001 алфа от междинния анализ на ефикасността.			

Таблица 20 Пълна ремисия на 6-ия месец според статуса на заболяването

	MabThera	Циклофосфамид	Разлика (CI 95%)
Всички пациенти	n=99	n=98	
Новодиагностицирани	n=48	n=48	
Рецидивиращи	n=51	n=50	
Пълна ремисия			
Всички пациенти	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Новодиагностицирани	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
Рецидивиращи	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.

Лабораторна оценка

Общо 23/99 (23%) от пациентите, лекувани с MabThera от клиничното изпитване за въвеждане в ремисия, са били положителни за ADA до 18-тия месец. Нито един от 99-те пациенти, лекувани с MabThera не е бил положителен за ADA при скрининга. Няма видима тенденция или отрицателно въздействие на наличието на ADA върху безопасността или ефикасността в клиничното изпитване за въвеждане в ремисия.

Поддържащо лечение при възрастни в ремисия

Общо 117 пациенти (88 с ГПА, 24 с МПА и 5 с ограничен в бъбреците васкулит, свързан с ANCA) в ремисия на заболяването, са рандомизирани да получават азатиоприн (59 пациенти) или MabThera (58 пациенти) в проспективно, многоцентрово, контролирано, открито проучване. Включените пациенти са на възраст от 21 до 75 години и имат новодиагностицирано или рецидивиращо заболяване в пълна ремисия след комбинирано лечение с глюкокортикоиди и пулсово лечение с циклофосфамид. Повечето от пациентите са били положителни за ANCA при диагностицирането или в хода на тяхното заболяване, имат хистологично потвърден некротизиращ васкулит на малките кръвоносни съдове с клиничен фенотип на ГПА или МПА, или ограничен в бъбреците васкулит, свързан с ANCA, или и двете.

Терапията за въвеждане в ремисия включва преднизон интравенозно, прилаган по преценка на изследователя, предхождан при някои пациенти от пулсово лечение с метилпреднизолон и с циклофосфамид до постигане на ремисия след 4 до 6 месеца. По това време и в рамките на максимум 1 месец след последния пулс с циклофосфамид, пациентите са разпределени на случаен принцип да получават MabThera (две интравенозни инфузии от 500 mg, разделени през две седмици (на Ден 1 и Ден 15), последвани от 500 mg i.v. на всеки 6 месеца в продължение на 18 месеца), или азатиоприн (прилаган перорално в доза 2 mg/kg/ден в продължение на 12 месеца, след това 1,5 mg/kg/ден за 6 месеца и накрая 1 mg/kg/ден в продължение на 4 месеца (преустановяване на лечението след тези 22 месеца)). При лечението с преднизон дозата е намалявана постепенно и след това задържана на ниска доза (приблизително 5 mg на ден) в продължение на най-малко 18 месеца след рандомизацията. Намаляването на дозата на преднизон и решението за спиране на лечението с преднизон след 18-ия месец са били по преценка на изследователя.

Всички пациенти са проследявани до 28-ми месец (10 или 6 месеца съответно след последната инфузия на MabThera или доза на азатиоприн). Необходима е профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, при всички пациенти с брой на CD4+ Т лимфоцити под 250 на кубичен милиметър.

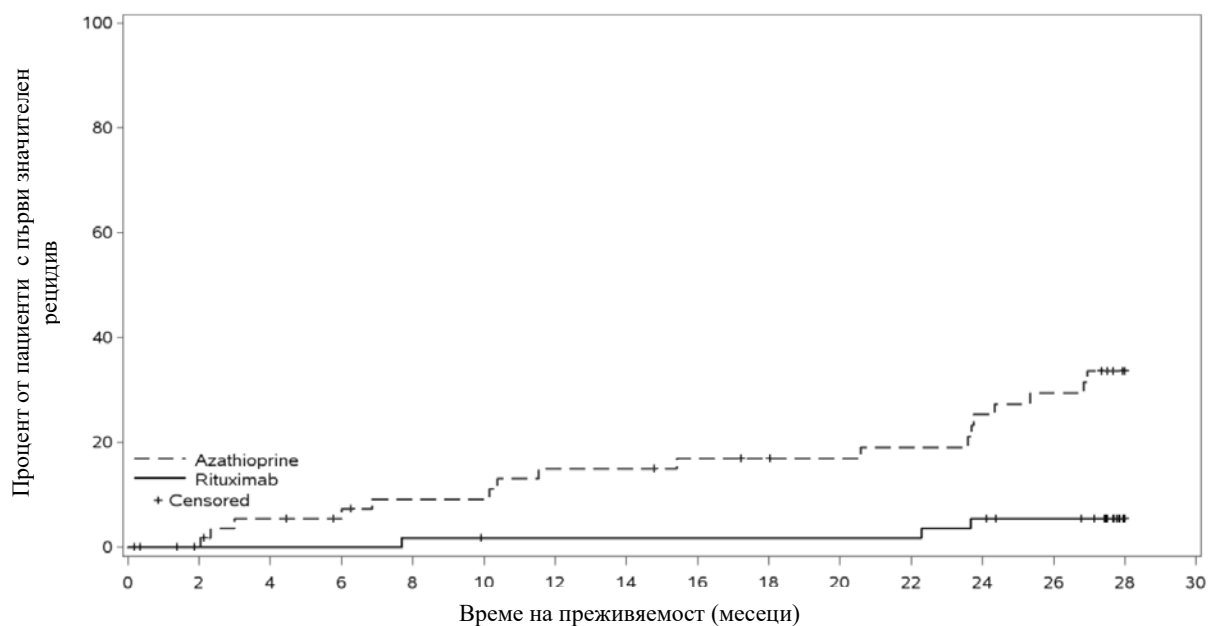
Измерител за първичния резултат е честотата на значителен рецидив на 28-ми месец.

Резултати

На 28-ия месец значителен рецидив (определен като повторна поява на клинични и/или лабораторни признаци на активност на васкулита ([BVAS] > 0), които биха могли да доведат до органна недостатъчност или увреждане, или биха могли да бъдат животозастрашаващи) е настъпил при 3 пациенти (5%) в групата с MabThera и 17 пациенти (29%) в групата с азатиоприн ($p=0,0007$). Незначителни рецидиви (които не са животозастрашаващи и не предизвикват значително органно увреждане) са настъпили при седем пациенти в групата с MabThera (12%) и при осем пациенти в групата с азатиоприн (14%).

Кривите на кумулативната честота показват, че времето до първия значителен рецидив е по-продължително при пациенти с MabThera, като се започне от 2-ия месец и се поддържа до 28-ия месец (Фигура 3).

Фигура 3: Кумулативна честота на първи значителен рецидив във времето



Брой пациенти със значителен рецидив															
Азатиоприн	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Ритуксимаб	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Брой пациенти в риск															
Азатиоприн	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Ритуксимаб	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Забележка: Пациентите са цензурирани на 28-ия месец, ако не са имали събитие.

Лабораторни оценки

Общо 6/34 (18%) от пациентите, лекувани с MabThera в клиничното изпитване с поддържаща терапия, са развили ADA. Няма видима тенденция или отрицателно въздействие на наличието на ADA върху безопасността или ефикасността в клиничното изпитване с поддържаща терапия.

Педиатрична популация

Проучване WA25615 (PePRS) е многоцентрово, открито, неконтролирано проучване с едно рамо при 25 педиатрични пациенти (на възраст ≥ 2 до < 18 години) с тежка активна ГПА или МПА. Медианата на възрастта на пациентите в проучването е 14 години (диапазон: 6-17 години), като повечето от пациентите (20/25 [80%]) са от женски пол. Общо 19 пациенти (76%) имат ГПА и 6 пациенти (24%) имат МПА на изходно ниво. Осемнадесет пациенти (72%) имат новодиагностицирано заболяване при включване в проучването (13 пациенти с ГПА и 5 пациенти с МПА), а 7 пациенти имат рецидивизиращо заболяване (6 пациенти с ГПА и 1 пациент с МПА).

Дизайнът на проучването се състои от начална 6-месечна фаза на въвеждане в ремисия с най-малко 18-месечно проследяване до общо максимално 54 месеца (4,5 години). Пациентите трябва да получат най-малко 3 дози i.v. метилпреднизолон (30 mg/kg/ден, без да се надвишава 1 g/ден) преди първата i.v. инфузия на MabThera. Ако е клинично показано, могат да бъдат приложени до три допълнителни дневни дози i.v. метилпреднизолон. Схемата на въвеждане в ремисия се състои от общо четири i.v. инфузии с MabThera, по една веднъж седмично, в доза 375 mg/m² телесна повърхност на дни 1, 8, 15 и 22 от проучването, в комбинация с перорален преднизолон или преднизон 1 mg/kg/ден (макс. 60 mg/ден), като дозата се намалява постепенно до минимума от 0,2 mg/kg/ден (макс. 10 mg/ден) към Месец 6. След фазата на въвеждане в ремисия, пациентите могат (по преценка на изследователя) да получават последващи инфузии с MabThera на или след Месец 6 за поддържане на ремисията по PVAS (Педиатричен скор за активност на васкулит, Pediatric Vasculitis Activity Score) и контрол на активността на заболяването (включително прогресия на заболяването или обостряне) или за постигане на първа ремисия.

Всички 25 пациенти са завършили всичките четири i.v. инфузии веднъж седмично за 6-месечната фаза на въвеждане в ремисия. Общо 24 от 25 пациенти са завършили най-малко 18 месеца на проследяване.

Целите на това проучване са оценка на безопасност, ФК параметри и ефикасност на MabThera при педиатрични пациенти с ГПА и МПА (на възраст ≥ 2 до < 18 години). Целите за ефикасност в проучването са експлораторни и са оценявани предимно при използване на PVAS (Таблица 21).

Кумулативна доза на глюкокортикоиди (i.v. и перорална) към месец 6:

Двадесет и четири от 25 пациенти (96%) в проучване WA25615 са постигнали постепенно намаляване на дозата на глюкокортикоида до 0,2 mg/kg/ден (по-малко от или равно на 10 mg/ден, което е по-ниско) на или до Месец 6 по време на фазата на постепенно намаляване на пероралните стероиди, определена според протокола на проучването.

Намаление на медианата на общата перорална употреба на глюкокортикоиди се наблюдава от Седмица 1 (медиана = 45 mg еквивалентна доза преднизон [IQR: 35 – 60]) до Месец 6 (медиана = 7,5 mg [IQR: 4-10]), която след това се поддържа до Месец 12 (медиана = 5 mg [IQR: 2-10]) и Месец 18 (медиана = 5 mg [IQR: 1-5]).

Последващо лечение

По време на периода на цялото проучване, пациентите са получили между 4 и 28 инфузии на MabThera (до 4,5 години [53,8 месеца]). Пациентите са получили до 4 пъти по 375 mg/m² от MabThera, приблизително на всеки 6 месеца по преценка на изследователя. Общо 17 от 25 пациенти (68%) са получили допълнително лечение с ритуксимаб на или след Месец 6 до приключване на проучването, а 14 от 17-те са получили допълнително лечение с ритуксимаб между Месец 6 и Месец 18.

Таблица 21: Проучване WA25615 (PePRS) – Ремисия според PVAS към Месец 1, 2, 4, 6, 12 и 18

Визита по проучването	Брой респондери в ремисия според PVAS* (честота на отговор [%]) n=25	95% CI ^a
Месец 1	0	0,0%, 13,7%
Месец 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Месец 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Месец 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Месец 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Месец 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
* PVAS 0 и постигнато намаляване на дозата на глюкокортикоида до 0,2 mg/kg/ден (или 10 mg/ден, което е по-ниско) в момента на оценка ^a Резултатите за ефикасност са експлораторни и не е провеждано официално статистическо изследване за тези крайни точки Лечението с MabThera (375 mg/m² x 4 инфузии) до Месец 6 е еднакво за всички пациенти. Лечението при проследяване след Месец 6 е по преценка на изследователя.		

Лабораторни оценки

Общо 4/25 пациенти (16%) развиват ADA по време на целия период на проучване. Ограничени данни показват, че не се наблюдава тенденция в нежеланите реакции, съобщени при положителни за ADA пациенти.

Няма видима тенденция или отрицателно въздействие на наличието на ADA върху безопасността или ефикасността в клиничните изпитвания при педиатрични пациенти с ГПА и МПА.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MabThera при педиатричната популация на възраст < 2 години при тежка активна ГПА или МПА. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Клинична ефикасност и безопасност при пемфигус вулгарис

ПВ Проучване 1 (Проучване ML22196)

Ефикасността и безопасността на MabThera в комбинация с краткотрайна терапия с ниски дози глюкокортикоид (преднизон) са оценени при новодиагностицирани пациенти с умерен до тежък пемфигус (74 с пемфигус вулгарис [ПВ] и 16 с пемфигус фолиацеус [ПФ]) в това рандомизирано, открито, контролирано, многоцентрово проучване. Пациентите са на възраст между 19 и 79 години и не са получавали преди това лечение за пемфигус. В популацията с ПВ 5 (13%) пациенти в групата на MabThera и 3 (8%) пациенти в групата на стандартна доза преднизон са имали умерено заболяване, а 33 (87%) пациенти в групата на MabThera и 33 (92%) пациенти в групата на стандартна доза преднизон са имали тежко заболяване според критериите на Harman за тежест на заболяването.

Пациентите са стратифицирани по изходна тежест на заболяването (умерено или тежко) и са рандомизирани 1:1 да получават MabThera и ниска доза преднизон, или стандартна доза преднизон. Пациентите, рандомизирани в групата на MabThera, са получавали начална интравенозна инфузия с 1 000 mg MabThera на Ден 1 от проучването в комбинация с 0,5 mg/kg/ден преднизон перорално, с постепенно намаляване на дозата в продължение на 3 месеца, ако са имали умерено заболяване, или 1 mg/kg/ден преднизон перорално, с постепенно намаляване на дозата в продължение на 6 месеца, ако са имали тежко заболяване, и втора интравенозна инфузия с 1 000 mg на Ден 15 от проучването. Поддържащи инфузии с MabThera 500 mg са прилагани на 12-ия и 18-ия месец. Пациентите, рандомизирани в групата на стандартна доза преднизон, са получавали първоначално 1 mg/kg/ден преднизон перорално, с постепенно намаляване на дозата в продължение на 12 месеца, ако са имали умерено заболяване, или 1,5 mg/kg/ден преднизон перорално, с постепенно намаляване на дозата в продължение на 18 месеца, ако са имали тежко заболяване. Пациентите в групата на MabThera, които са получили рецидив, могат да получат допълнителна инфузия с MabThera 1 000 mg в комбинация с преднизон във възобновена или повишена доза. Инфузиите за поддържаща терапия и рецидив са прилагани не по-рано от 16 седмици след предшестващата инфузия.

Първичната цел на проучването е постигане на пълна ремисия (пълна епителизация и липса на нови и/или установени лезии) на 24-ия месец без прилагане на терапия с преднизон в продължение на два или повече месеца (CRoff за ≥ 2 месеца).

Резултати от ПВ Проучване 1

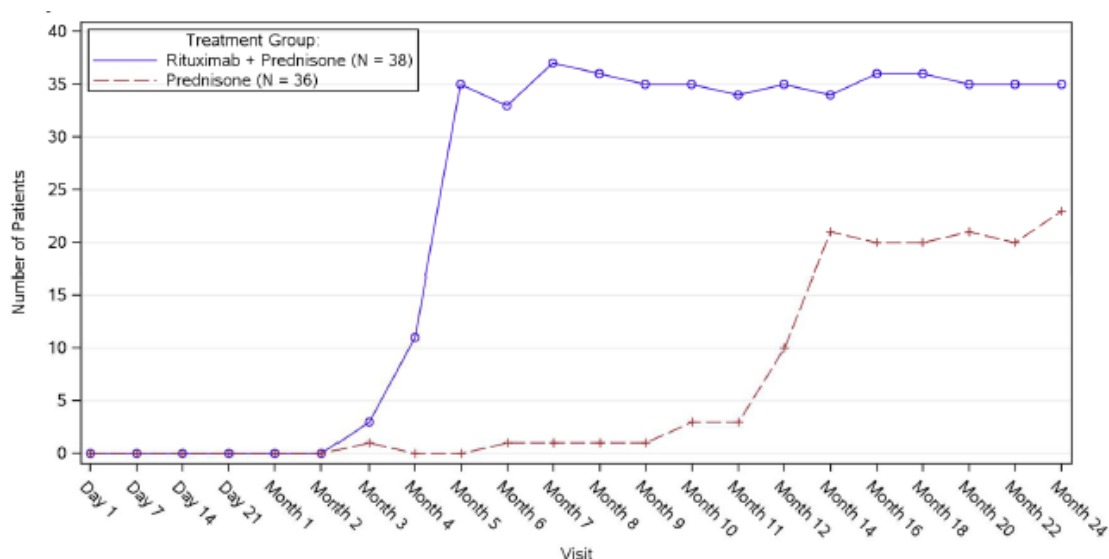
Проучването показва статистически значими резултати на MabThera и ниска доза преднизон в сравнение със стандартна доза преднизон при постигане на CRoff ≥ 2 месеца на 24-ия месец при пациенти с ПВ (вж. Таблица 22).

Таблица 22: Процент на пациентите с ПВ, които са постигнали пълна ремисия без терапия с кортикостероиди в продължение на два или повече месеца, на 24-ия месец (Intent-to-Treat популация - ПВ)

	Ритуксимаб + Преднизон N=38	Преднизон N=36	р-стойност ^a	95% CI ^b
Брой респондери (честота на отговор [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a р-стойността е получена от точен тест на Fisher с mid-p корекция				
^b 95% доверителен интервал е коригиран Newcombe интервал				

Броят на пациентите на ритуксимаб плюс ниска доза преднизон, без терапия с преднизон или на минимална терапия (доза преднизон 10 mg или по-малка на ден) в сравнение с пациенти на стандартна доза преднизон през 24-месечния период на лечение демонстрира спестяващ употребата на стероиди ефект на MabThera (Фигура 4).

Фигура 4: Брой пациенти, които през времето са били на терапия без или със минимално количество кортикостероид ($\leq 10\text{mg}/\text{ден}$)



Post-hoc ретроспективна лабораторна оценка

Общо 19/34 (56%) пациенти с ПВ, лекувани с MabThera, са били положителни за ADA антитела до 18 месеца. Не е ясна клиничната значимост на образуването на ADA при пациенти с ПВ, лекувани с MabThera.

ПВ Проучване 2 (Проучване WA29330)

В рандомизирано, двойноосляпо, двойно маскирано, многоцентрово проучване с активно сравнително лекарство, е сравнена безопасността с ефикасността на MabThera с тази на микофенолат мофетил (MMF) при пациенти с умерен до тежък ПВ, които получават 60 – 120 mg/ден перорален преднизон или еквивалент (1,0 – 1,5 mg/kg/ден) при включване в проучването с постепенно намаляване на дозата до 60 или 80 mg/ден към Ден 1. Пациентите са с потвърдена диагноза ПВ в рамките на предишните 24 месеца и с доказано умерено до тежко заболяване (определено като общ PDAI (Pemphigus Disease Area Index) скор на активност ≥ 15).

Сто тридесет и пет пациенти са рандомизирани за лечение с MabThera 1 000 mg, приложен в Ден 1, Ден 15, Седмица 24 и Седмица 26 или перорален MMF 2 g/ден за 52 седмици, в комбинация с 60 или 80 mg перорален преднизон, като дозата на преднизона се намалява постепенно до 0 mg/ден до Седмица 24.

Първичната цел за ефикасност на това изпитване е да оцени ефикасността на MabThera в Седмица 52, в сравнение с MMF, за постигане на продължителна пълна ремисия, определена като постигане на излекуване на лезиите без нови активни лезии (т.е. PDAI скор за активност 0), при 0 mg/ден преднизон или еквивалент, както и поддържането на този отговор за поне 16 последователни седмици по време на 52-седмичния период.

Резултати от ПВ Проучване 2

Проучването демонстрира превъзходството на MabThera над MMF в комбинация с постепенно намаляващ курс на перорални кортикостероиди при постигане на пълна ремисия без кортикостероиди ≥ 16 седмици в Седмица 52 при пациенти с ПВ (Таблица 23). Мнозинството от пациентите в модифицираната ITT популация са новодиагностицирани (74%), а 26% от пациентите имат установено заболяване (продължителност на болестта ≥ 6 месеца) и са получавали лечение за ПВ.

Таблица 23: Процент на пациентите с ПВ, които постигат стабилна пълна ремисия без кортикостероидна терапия за 16 или повече седмици в Седмица 52 (модифицирана ГТТ популация)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Разлика (95% CI)	р- стойност
Брой респондери (степен на отговор[%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	< 0,0001
Новодиагностицирани пациенти	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Пациенти с установено заболяване	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = Микофенолат мофетил; CI = Доверителен интервал. Новодиагностицирани пациенти = продължителност на заболяването < 6 месеца или без предшестващо лечение за ПВ. Пациенти с установено заболяване = продължителност на заболяването ≥ 6 месеца и с предшестващо лечение за ПВ. За определяне на р-стойността е използван тестът на Cochran-Mantel-Haenszel.				

Анализът на всички вторични параметри (вкл. кумулативна перорална кортикостероидна доза, общ брой обостряния на заболяването, промяна в качеството на живот, свързано със здравето и измерено чрез Дерматологичния индекс на качеството на живот) потвърждават статистически значимите резултати с MabThera в сравнение с MMF. Изпитването за вторични крайни точки е контролирано за множественост.

Глюкокортикоидна експозиция

Кумулативната доза перорални кортикостероиди е значително по-ниска при пациенти, лекувани с MabThera. Медианата на кумулативната доза преднизон (min, max) в Седмица 52 е 2 775 mg (450, 22 180) в групата с MabThera, в сравнение с 4 005 mg (900, 19 920) в групата с MMF ($p=0,0005$). Общият брой обостряния при пациентите, лекувани с MabThera, в сравнение с MMF, е значително по-нисък (6 срещу 44 ($p<0,0001$)), а пациентите с поне едно обостряне на заболяването са по-малко (8,1% срещу 41,3%).

Лабораторни оценки

Към Седмица 52 общо 20/63 (31,7%) от пациентите, лекувани с MabThera за ПВ, показват положителни резултати за ADA (при 19 от тях те са индуцирани от лечението, а при 1 са подсилени от лечението). Наличието на ADA няма видимо негативно влияние върху безопасността или ефикасността в ПВ Проучване 2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неходжкинов лимфом при възрастни

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/m²), обичайните популационни изчисления на неспецифичния клирънс (CL₁), специфичния клирънс (CL₂), вероятно с приноса на В клетките или туморното натоварване, и обема на разпределение в централния компартимент (V₁) 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 CL₂ на MabThera при данните от 161 пациенти, получавали 375 mg/m² 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%), зависеща съответно от границите на ПТП (1,53 до 2,32 m²) 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/m² 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/m² 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 – 1 177 µg/ml) след осмата инфузия.

Фармакокинетичният профил на MabThera при прилагане на 6 инфузии по 375 mg/m² в комбинация с 6 цикъла на СНОР химиотерапия е подобен на този, наблюдаван при самостоятелно приложение на MabThera.

DLBCL/BL/BAL/BLL при педиатрични пациенти

В клиничното изпитване, проучващо DLBCL/BL/BAL/BLL при педиатрични пациенти, ФК е проучвана в подгрупа от 35 пациенти на възраст 3 и повече години. ФК е сравнима между двете възрастови групи (≥ 3 до < 12 години спрямо ≥ 12 до < 18 години). След две i.v. инфузии с MabThera в доза 375 mg/m² във всеки от двата индукционни цикъла (цикъл 1 и 2), последвани от една i.v. инфузия с MabThera в доза 375 mg/m² във всеки от консолидационните цикли (цикъл 3 и 4), максималната концентрация е най-висока след четвъртата инфузия (цикъл 2) със средна геометрична стойност 347 µg/ml, последвана от по-ниски средни геометрични максимални концентрации след това (цикъл 4: 247 µg/ml). При тази схема на прилагане най-ниските нива са постоянни (средни геометрични стойности: 41,8 µg/ml (преди дозата на цикъл 2; след 1 цикъл), 67,7 µg/ml (преди дозата на цикъл 3, след 2 цикъла) и 58,5 µg/ml (преди дозата на цикъл 4, след 3 цикъла)). Медианата на елиминационния полуживот при педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години е 26 дни.

ФК характеристики на MabThera при педиатрични пациенти с DLBCL/BL/BAL/BLL са подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти с НХЛ.

Няма налични ФК данни за групата на възраст от ≥ 6 месеца до < 3 , но въпреки това популационна ФК прогноза подкрепя подобие на системната експозиция (AUC , $C_{through}$) в тази възрастова група, в сравнение с ≥ 3 години (Таблица 24). По-малкият размер на тумора на изходно ниво е свързан с по-голямата експозиция поради по-ниския клирънс, зависим от времето; въпреки това, системните експозиции, повлияни от различните размери на тумора, се запазват в границите на ефикасната експозиция с приемлив профил на безопасност.

Таблица 24: Прогнозни ФК параметри след схема на прилагане на ритуксимаб при педиатрични пациенти с DLBCL/BL/BAL/BLL

Възрастова група	≥ 6 месеца до < 3 години	≥ 3 до < 12 години	≥ 12 до < 18 години
C _{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC ₁₋₄ цикъл (µg*ден/ml)	13 501 (278-31 070)	11 609 (135-31 157)	11 467 (110-27 066)

Резултатите са представени под формата на медиана (min – max); C_{trough} представлява Цикъл 4 преди дозата.

Хронична лимфоцитна левкемия

MabThera е прилаган като интравенозна инфузия в доза 375 mg/m² при първия цикъл, увеличена на 500 mg/m² 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 (граници 97 – 764 µg/ml) след петата инфузия с 500 mg/m², а средният терминален полуживот е 32 дни (граници 14 – 62 дни).

Ревматоиден артрит

След две интравенозни инфузии на MabThera в доза 1 000 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 (граници 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 1 000 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 1 000 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 1 000 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 1 000 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 1 000 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 1 000 mg. C_{max} след втората инфузия е 207 µg/ml при дозата от 2 x 500 mg и варира от 377 до 386 µg/ml при дозата от 2 x 1 000 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 1 000 mg. ФК 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 1 000 mg, i.v., през 2 седмици), са подобни със средна максимална серумна концентрация от 369 µg/ml и среден терминален полуживот от 19,2 дни.

Грануломатоза с полиангиит (ГПА) и микроскопски полиангиит (МПА)

Възрастни

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/m² MabThera веднъж седмично, медианата на изчисления терминален елиминационен полуживот е 23 дни (граници 9 до 49 дни). Средният клирънс и обем на разпределение на ритуксимаб са съответно 0,313 l дневно (граници 0,116 до 0,726 l дневно) и 4,50 l (граници 2,25 до 7,39 l). Максималната концентрация през първите 180 дни (C_{max}), минималната концентрация на ден 180 (C₁₈₀) и кумулативната площ под кривата концентрация/време за 180 дни (AUC₁₈₀) са съответно 372,6 (252,2-533,5) µg/ml, 2,1 (0-29,3) µg/ml и 10 302(3 653-21 874) µg/ml*дни (медиана [граници]). ФК показатели на ритуксимаб при възрастни пациенти с ГПА и МПА са подобни на тези, които се наблюдават при пациенти с ревматоиден артрит.

Педиатрична популация

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данни от 25 деца (между 6-17-годишни) с ГПА и МПА, които са получавали четири дози от 375 mg/m² MabThera веднъж седмично, медианата на изчисления терминален елиминационен полуживот е 22 дни (граници 11 до 42 дни). Средният клирънс и обем на разпределение на ритуксимаб са съответно 0,221 l/ден (граници 0,0996 до 0,381 l/ден) и 2,27 l (граници 1,43 до 3,17 l). Максималната концентрация през първите 180 дни (C_{max}), минималната концентрация на ден 180 (C₁₈₀) и кумулативната площ под кривата концентрация/време за 180 дни (AUC₁₈₀) са съответно 382,8 (270,6-513,6) µg/ml, 0,9 (0-17,7) µg/ml и 9 787 (4 838-20 446) µg/ml*дни (медиана [граници]). ФК показатели на ритуксимаб при педиатрични пациенти с ГПА или МПА са подобни на тези при възрастни пациенти с ГПА или МПА, когато се вземе предвид ефектът на телесната повърхност върху клирънса и обема на разпределение.

Пемфигус вулгарис

Фармакокинетичните параметри при възрастни пациенти с ПВ, получаващи 1 000 mg MabThera в Дни 1, 15, 168 и 182, са обобщени в Таблица 25.

Таблица 25: Популационна фармакокинетика при възрастни пациенти с ПВ от ПВ Проучване 2

Параметър	Инфузионен цикъл	
	1-ви цикъл с 1 000 mg Ден 1 и Ден 15 N=67	2-ри цикъл с 1 000 mg Ден 168 и Ден 182 N=67
Терминален полуживот (дни) Медиана (граници)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Клирънс (l/ден) Медиана (граници)	391 (159 – 1 510)	247 (128 – 454)
Централен обем на разпределение (l) Медиана (граници)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

След първите две приложения на ритуксимаб (в Дни 1 и 15, съответстващи на цикъл 1), ФК параметри на ритуксимаб при пациенти с ПВ са подобни на тези при пациенти с ГПА/МПА и пациенти с РА. След последните две приложения (в Дни 168 и 182, съответстващи на цикъл 2), клирънсът на ритуксимаб намалява, а централният обем на разпределение остава непроменен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ритуксимаб е показал висока специфичност по отношение на CD20 антигена на В-клетките. Проучванията за токсичност при маймуни *cynomolgus* 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 *cynomolgus* 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 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 (E331)
Полисорбат 80 (E433)
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за коригиране на pH) (E524)
Хлороводородна киселина (за коригиране на pH) (E507)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден лекарствен продукт

- След асептично разреждане в разтвор на натриев хлорид
Приготвеният инфузионен разтвор на MabThera в 0,9% разтвор на натриев хлорид е физично и химично стабилен в продължение на 30 дни при 2°C – 8°C плюс допълнително за 24 часа при ≤ 30°C.

- След асептично разреждане в разтвор на D-глюкоза

Приготвеният инфузионен разтвор на MabThera в 5% разтвор на D-глюкоза е физично и химично стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C плюс допълнително за 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 не се замразява. Съхранявайте флакона 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

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от безцветно боросиликатно стъкло тип I с ламинирана с флуорополимерна смола гумена запушалка и алуминиева обкатка с червено пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 100 mg ритуксимаб в 10 ml.
Опаковка с 2 флакона.

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от безцветно боросиликатно стъкло тип I с ламинирана с флуорополимерна смола гумена запушалка и алуминиева обкатка със сиво пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 500 mg ритуксимаб в 50 ml.
Опаковка с 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Използвайте стерилни игла и спринцовка, за да пригответе MabThera. Асептично изтеглете необходимото количество MabThera и разредете до изчислена концентрация от 1 до 4 mg/ml ритуксимаб в инфузионния сак, съдържащ стерилен, апиrogenен 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 антимикробни 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор
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: 20 май 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 1 400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 120 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон съдържа 1 400 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 с pH 5,2 – 5,8 и осмолалитет 300 – 400 mOsmol/kg

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 1 400 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 1 400 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/m² телесна повърхност, последван от следващи цикли с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение с инжектиране на фиксирана доза 1 400 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:

1 400 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 (общо 12 приложения).

- 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: 1 400 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 (общо 8 приложения).

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/m² телесна повърхност, последван от следващи цикли с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение с инжектиране на фиксирана доза 1 400 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 на възраст на и над 65 години.

Начин на приложение

Подкожни инжекции:

MabThera 1 400 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.

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

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записват.

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 1 400 mg)* и *Лечение на хронична лимфоцитна левкемия (количество на активното вещество в дозова единица 1 600 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, синдром на туморен разпад 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 летален 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 синдром на туморен разпад 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 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

bronхоспазъм 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 стенокардия, 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 летален 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, включително фулминантен хепатит с летален 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 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 хематопоеични стволови клетки.

Съобщават се случаи на ентеровирусен менингоенцефалит, включително смъртни случаи, след употреба на ритуксимаб.

Фалшиво отрицателни серологични тестове за инфекции

Поради риска от фалшиво отрицателни серологични тестове за инфекции трябва да се обмислят алтернативни диагностични методи в случай на пациенти със симптоми, показателни за рядко инфекциозно заболяване, напр. западнонилска треска и невроборелиоза.

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, но степента на повлияване към убитите ваксини 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 летален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа 7,02 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 15 ml, което е еквивалентно на 0,6 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции.

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 (НАМА) или антитела срещу лекарството (ADA) 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 детероден 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

Ограничени данни за екскрецията на ритуксимаб в кърмата показват ниски концентрации на ритуксимаб в майчиното мляко (приблизителна доза за кърмачетата по-малко от 0,4%). Няколко случая на проследяване на кърмачетата описват нормален растеж и развитие до 2-годишна възраст. Въпреки това, тъй като тези данни са ограничени и дългосрочните ефекти за кърмачетата са неизвестни, кърмене не се препоръчва по време на лечение с ритуксимаб и в продължение на 6 месеца след лечение с ритуксимаб.

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 показания, 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 ≥ 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 реакции 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 реакции са:

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

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

Честотата на нежелани реакции, съобщени при прилагане на MabThera самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. Според честотата се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение, за честотата на които не може да бъде направена оценка, се изброяват като „с неизвестна честота“, вижте бележките под линия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 Нежелани реакции, 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- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	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 ¹		сериозна вирусна инфекция ² , пневмония <i>pneumocystis jirovecii</i>	прогресивна мултифокална левкоенцефа лопатия	ентеровирусен менингоенцефа лит ^{2, 3}
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения, левкопения, +фебрилна неутропения, +тромбоцито пения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопе ния	нарушения на коагулацията , апластична анемия, хемолитична анемия, лимфаденопа тия		преходно повишение на серумните нива на IgM ⁴	късна неутропения ⁴
Нарушения на имунната система	реакции, свързани с инфузията ⁵ , ангиоедем	свръхчувствите лност		анафилаксия	синдром на туморен разпад, синдром на освобождава не на цитокини ⁵ , серумна болест	свързана с инфузията, остра обратима тромбоцитопен ия ⁵
Нарушения на метаболизма и храненето		хипергликемия, намаление на теглото, периферен оток, оток на лицето, увеличение на LDH, хипокалциемия				
Психични нарушения			депресия, нервност			
Нарушения на нервната система		парестезия, хипостезия, ажитация, безсъние, вазодилатация, замайване, тревожност	дизгеузия		периферна невропатия, парализа на лицевия нерв ⁶	краниална невропатия, загуба на друга сетивност ⁶
Нарушения на очите		нарушения на сълзоотделяне то, конюнктивит			тежко увреждане на зрението ⁶	

Системо- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта		шум в ушите, болка в ушите				загуба на слуха ⁶
Сърдечни нарушения		⁺ миокарден инфаркт ^{5 и 7} , аритмия, ⁺ предсърдно мъждене, тахикардия, ⁺ сърдечно нарушение	⁺ левокамерна недостатъчно ст, ⁺ надкамерна тахикардия, ⁺ камерна тахикардия, ⁺ стенокардия, ⁺ миокардна исхемия, брадикардия	тежки сърдечни нарушения ^{5 и 7}	сърдечна недостатъч ност ^{5 и 7}	
Съдови нарушения		хипертония, ортостатична хипотония, хипотония			васкулит (предимно кожен), левкоцитокла стичен васкулит	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		бронхоспазъм ⁵ , респираторно заболяване, болка в гърдите, диспнея, засилена кашлица, ринит	астма, облитериращ бронхиолит, белодробно нарушение, хипоксия	интерстициал на белодробна болест ⁸	дихателна недостатъч ност ⁵	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 ⁸	
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) ⁸	
Нарушения на мускуло- скелетната система и съединителната тъкан		хипертонус, миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в шията, болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					бъбречна недостатъч ност ⁵	

Системо- органи класове по MedDRA	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, неразположени е, простуден синдром, +умора, +треперене, +мултиорганна недостатъчност ⁵	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. ¹ включва реактивиране и първични инфекции; честотата се основава на схема на лечение R-FC при рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ. ² вижте и раздел „Инфекции“ по-долу. ³ наблюдавано по време на постмаркетинговото проследяване ⁴ вижте и раздел „Хематологични нежелани реакции“ по-долу. ⁵ вижте и раздел „Реакции, свързани с инфузията“ по-долу. Рядко се съобщават случаи с летален изход. ⁶ признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след приключване на терапията с MabThera. ⁷ наблюдавани главно при пациенти с предшестващи сърдечни състояния и/или кардиотоксична химиотерапия и са свързани предимно с реакции, свързани с инфузията. ⁸ включва случаи с летален изход.						

Следните термини се съобщават като нежелани реакции 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, 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 разпад. 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 стенокардия или застойна сърдечна недостатъчност, или тежки сърдечни нарушения (сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, предсърдно мъждене), белодробен оток, мултиорганна недостатъчност, синдром на туморен разпад, 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 хемопоеични 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), ентеновирус (менингоенцефалит) и вируса на хепатит С (вж. точка 4.4.). 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 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%), 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 стенокардия 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 реакции (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 летален изход.

Субпопулации пациенти - монотерапия с MabThera

Старческа възраст (на и над 65 години):

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

Масивно заболяване:

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

Повторно лечение:

Процентът на пациентите, съобщаващи нежелани реакции по време на повторни курсове на лечение с MabThera, е подобен на процента пациенти, съобщаващи нежелани реакции при

първоначалната експозиция (за всички степени и нежелани реакции 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/m²), 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 и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FA01

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гНuPH20), ензим, който се използва за повишаване на дисперсията и абсорбцията на едновременно приложени вещества при подкожно приложение.

Механизъм на действие

Ритуксимаб се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20 - негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В-лимфоцити. Антигенът се експресираща 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 медира

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 γ рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че свързването на ритуксимаб с CD20 антигена върху В-лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Фармакодинамични ефекти

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 1 000 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност и безопасност с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение при неходжкинов лимфом

Клинична ефикасност и безопасност 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_{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 3a.

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 1 400 mg, установена в етап 1. В етап 2 са включени нелекувани преди това пациенти с CD20 позитивен фоликуларен лимфом степен 1, 2 или 3a (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 mg/m² телесна повърхност.

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е прилагана като фиксирана доза 1 400 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 CHOP или CVP химиотерапия, прилагани на всеки 3 седмици.

MabThera лекарствена форма за интравенозно приложение е използвана в стандартната доза 375 mg/m² 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.

Ключовите резултати за ефикасност при сборния анализ на 410 пациенти в изпитването SABRINA етапи 1 и 2, са представени в Таблица 2

Таблица 2 Резултати за ефикасност за SABRINA (BO22334) (Intent to Treat популация)

		Сборни етапи 1 и 2 N = 410	
		Ритуксимаб лекарствена форма за интравенозно приложение (n=205)	Ритуксимаб лекарствена форма за подкожно приложение (n=205)
ORR^a	Оценка	84,9% (n=174)	84,4% (n=173)
	95% CI	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
CRR^a	Оценка	31,7% (n=65)	32,2% (n=66)
	95% CI	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 39,1%]
PFS^b	Процент с PFS събитие	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Коефициент на риск (95% CI)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

ORR – Обща степен на повлияване

CRR – Степен на пълно повлияване

PFS – Преживяемост без прогресия (процент със събитие, прогресия на заболяването/рецидив или смърт по каквато и да е причина)

^a – в края на индукцията

^b – по време на окончателния анализ (медиана на проследяване 58 месеца)

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 след подкожно приложение е сравнимо с наблюдаваното след интравенозно приложение. В изпитването SABRINA (BO22334), честотата на индуцирани от лечението/повишени анти-ритуксимаб антитела е ниска и подобна в групите на интравенозно и подкожно приложение (съответно 1,9% спрямо 2%). Честотата на индуцирани от лечението/повишени анти-gHuPN20 антитела е 8% в групата на интравенозно приложение, в сравнение с 15% в групата на подкожно приложение и нито един от пациентите с положителен резултат за анти-gHuPN20 антитела, не е имал положителен резултат за неутрализиращи антитела.

Общият процент пациенти, за които е установено, че имат анти-gHuPN20 антитела, остава в общи линии постоянен в двете кохорти през периода на проследяване. Клиничното значение на образуването на анти-ритуксимаб антитела или анти-gHuPN20 антитела след лечение с MabThera лекарствена форма за подкожно приложение не е известно. Няма очевидно влияние на наличието на анти-ритуксимаб или анти-gHuPN20 антитела върху безопасността или ефикасността.

Клиничната ефикасност и безопасност 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 mg/m², винкристин 1,4 mg/m² до максимум 2 mg на Ден 1-ви и преднизолон 40 mg/m² дневно в дните от 1-ви до 5-ти) през 3 седмици в продължение на 8 цикъла или 375 mg/m² 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- α), 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, %
M39021	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
GLSG'00	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
OSHO-39	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
FL2000	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/m² телесна повърхност, прилагана през 2 месеца до прогресия на заболяването или за максимален период от две години.

Предварително определеният първичен анализ е проведен при медиана на времето на наблюдение 25 месеца 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) в първичния анализ (Таблица 4).

Данните от разширеното проследяване на пациенти в проучването (медиана на проследяване 9 години) потвърждават дългосрочната полза от поддържаща терапия с MabThera по отношение на PFS, EFS, TNLТ и TNCT (Таблица 4).

Таблица 4 Пеглед на резултатите за ефикасност при поддържаща терапия с MabThera спрямо наблюдение, при определения по протокол първичен анализ и след 9 години медиана на проследяване (краен анализ)

	Първичен анализ (медиана на проследяване: 25 месеца)		Краен анализ (медиана на проследяване: 9,0 години)	
	Наблюдение N=513	MabThera N=505	Наблюдение N=513	MabThera N=505
Първична крайна точка за ефикасност Преживяемост без прогресия (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95% CI) намаление на риска	NR	NR	4,06 години	10,49 години
	<0,0001 0,50 (0,39, 0,64) 50%		<0,0001 0,61 (0,52, 0,73) 39%	
Вторична крайна точка за ефикасност Обща преживяемост (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95% CI) намаление на риска	NR	NR	NR	NR
	0,7246 0,89 (0,45, 1,74) 11%		0,7948 1,04 (0,77, 1,40) -6%	
Преживяемост без събития (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95% CI) намаление на риска	38 месеца	NR	4,04 години	9,25 години
	<0,0001 0,54 (0,43, 0,69) 46%		<0,0001 0,64 (0,54, 0,76) 36%	
TNLТ (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95% CI) намаление на риска	NR	NR	6,11 години	NR
	0,0003 0,61 (0,46, 0,80) 39%		<0,0001 0,66 (0,55, 0,78) 34%	
TNCT (медиана) log-rank p стойност коефициент на риск (95% CI) намаление на риска	NR	NR	9,32 години	NR
	0,0011 0,60 (0,44, 0,82) 40%		0,0004 0,71 (0,59, 0,86) 39%	
Честота на общо повлияване *	55%	74%	61%	79%
p стойност от хи-квадрат тест	<0,0001		<0,0001	
съотношение на шансовете (95% CI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	

	Първичен анализ (медиана на проследяване: 25 месеца)		Краен анализ (медиана на проследяване: 9,0 години)	
	Наблюдение N=513	MabThera N=505	Наблюдение N=513	MabThera N=505
Честота на пълно повлияване (CR/CRu) *	48%	67%	53%	72%
р стойност от хи-квадрат тест	<0,0001		<0,0001	
съотношение на шансовете (95% CI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

*в края на поддържащата терапия/наблюдението; резултати от крайния анализ, основани на медиана на времето на проследяване 73 месеца.

NR: Не се достига към датата на заключение на базата данни на клиничното изпитване; TNCT: време до следващата химиотерапия; TNLТ: време до следващото антилимфомно лечение.

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, винкристин, 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/m² 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	р-стойност	Намаление на риска ¹⁾
Първична ефикасност				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	Na
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	Na
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	Na

¹⁾ Оценките са изчислени с коефициенти на риск.

²⁾ 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 поддържане. 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 ^a	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; ^a: приложимо само при пациенти, достигнали 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 СНОР, така и при пациентите, отговарящи на R-СНОР, 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 СНОР химиотерапия (циклофосфамид 750 mg/m², доксорубин 50 mg/m², винкристин 1,4 mg/m² до максимална доза 2 mg на Ден 1-ви и преднизолон 40 mg/m² дневно в дните 1-ви - 5-ти) през 3 седмици за осем цикъла или MabThera 375 mg/m² плюс СНОР (R-СНОР). MabThera е прилаган на ден първи от цикъла на лечението.

Крайният анализ на ефикасността включва всички рандомизирани пациенти (197 СНОР, 202 R-СНОР), 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 подобрение 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, β_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 подобрение 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 НАМА, не се наблюдава отговор. От 356 пациенти, изследвани за ADA, 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 информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на ритуксимаб след прилагане на еднократна доза MabThera за подкожно приложение 375 mg/m², 625 mg/m² и 800 mg/m² е сравнима с MabThera за интравенозно приложение в доза 375 mg/m² при пациенти с ФЛ. След подкожно приложение, абсорбцията на

ритуксимаб е бавна, максимални концентрации се достигат около 3 дни след приложението. Въз основа на популяционен ФК анализ е изчислена абсолютна бионаличност 64,6 %. Експозицията на ритуксимаб нараства пропорционално на дозата за дозовия диапазон от 375 mg/m² до 800 mg/m² 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 1 400 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 1 400 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_т 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

Изпитване BP22333 (SparkThera)				
	Геометрична средна C_{trough} (през 2мес) $\mu\text{g/ml}$	Геометрична средна C_{trough} (през 3мес) $\mu\text{g/ml}$	Геометрична средна AUC τ цикъл 2 (през 2 мес) $\mu\text{g.ден /ml}$	Геометрична средна AUC τ цикъл 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
Изпитване BO22334 (SABRINA)				
	Геометрични средни стойности на C_{trough} на цикъл 8 преди дозата $\mu\text{g/ml}$		Геометрични средни стойности на AUC на цикъл 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 399 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 0,200 l/ден, 0,398 l/ден и 4,54 l. Изчисленият медианен терминален елиминационен полуживот на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е 34 дни (граница 18,9 до 87,1 дни). Наборът от данни за анализ съдържа 8 163 количествени проби от 399 пациенти, на които ритуксимаб е прилаган подкожно и/или интравенозно в изпитване BO22334.

Специални популации

В клиничното изпитване BO22334 е наблюдаван ефект между размера на тялото и съотношенията на експозицията в цикъл 7 между ритуксимаб лекарствена форма за подкожно приложение 1 400 mg през 3 седмици и ритуксимаб лекарствена форма за интравенозно приложение 375 mg/m² 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 AUC τ 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 22 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 gHuRH20 върху фертилитета. В проучванията за обща токсичност при дългоопашати макаци не са наблюдавани вредни ефекти върху репродуктивните органи при мъжките или женските. Освен това, gHuRH20 не оказва влияние върху качеството на спермата.

В проучвания върху ембриофеталното развитие при мишки, gHuRH20 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 gHuRH20.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (gHuRH20)

Хистидин

Хистидин хидрохлорид монохидрат

α,α -гребалоа дихидрат

Метионин

Полисорбат 80 (E433)

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

3 години

След първо отваряне

След прехвърляне от флакона в спринцовката, разтворът на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е физично и химично 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 не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт 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 1 400 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, апиногенни флакони за еднократна употреба, без консерванти. Използвайте стерилни игла и спринцовка, за да пригответе MabThera. Върху флаконите има отлепващ се стикер, на който са отбелязани количеството на активното вещество в дозова единица, пътът 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

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: 20 май 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 1 600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 120 mg ритуксимаб (rituximab).

Всеки флакон съдържа 1 600 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 с pH 5,2 – 5,8 и осмолалитет 300 – 400 mOsmol/kg

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 глюкокортикостероиди, ако MabThera не се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща глюкокортикостероиди.

Дозировка

Препоръчителната доза на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение, използвана при възрастни пациенти, е подкожна инжекция на фиксирана доза 1 600 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 1 600 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 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 1 600 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 (на възраст на и над 65 години).

Начин на приложение

Подкожни инжекции

MabThera 1 600 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.

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

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записват.

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 1 400 mg) и *Лечение на ХЛЛ* (количество на активното вещество в дозова единица 1 600 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, синдром на туморен разпад 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 летален 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 синдром на туморен разпад 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 синдром 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, 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 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 (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 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 стенокардия, 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 летален 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, включително фулминантен хепатит с летален 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 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 хематопоеични стволови клетки.

Съобщават се случаи на ентеровирусен менингоенцефалит, включително смъртни случаи, след употреба на ритуксимаб.

Фалшиво отрицателни серологични тестове за инфекции

Поради риска от фалшиво отрицателни серологични тестове за инфекции трябва да се обмислят алтернативни диагностични методи в случай на пациенти със симптоми, показателни за рядко инфекциозно заболяване, напр. западнотилска треска и невроборелиоза.

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, но степента на повлияване към убитите ваксини 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 летален изход (вж. точка 4.8). В случай на такова събитие с вероятна връзка с MabThera, лечението трябва окончателно да се прекрати.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа 8,04 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 20 ml, което е еквивалентно на 0,6 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции.

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 (НАМА) или антитела срещу лекарството (ADA) 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 детероден 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

Ограничени данни за екскрецията на ритуксимаб в кърмата показват ниски концентрации на ритуксимаб в майчиното мляко (приблизителна доза за кърмачетата по-малко от 0,4%). Няколко случая на проследяване на кърмачетата описват нормален растеж и развитие до 2-годишна възраст. Въпреки това, тъй като тези данни са ограничени и дългосрочните ефекти за кърмачетата са неизвестни, кърмене не се препоръчва по време на лечение с ритуксимаб и в продължение на 6 месеца след лечение с ритуксимаб.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритуксимаб или рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гНурН20) 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 показания, 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 ≥ 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 ≥ 3), се съобщават при четирима пациенти (5 %) след подкожно приложение на MabThera. Тези събития са тромбцитопения 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 реакции 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 реакции са:

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

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

Честотата на нежеланите реакции, съобщени при прилагане на MabThera самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. Според честотата се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение, за честотата на които не може да бъде направена оценка, се изброяват като „с неизвестна честота“, вижте бележките под линия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 Нежелани реакции, 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 по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	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 ¹		сериозна вирусна инфекция ² , пневмония <i>pneumocystis jirovecii</i>	прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	ентеровирусен менингоенцефалит ^{2, 3}
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения, левкопения, +фебрилна неутропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	нарушения на коагулацията, апластична анемия, хемолитична анемия, лимфаденопатия		преходно повишение на серумните нива на IgM ⁴	късна неутропения ⁴
Нарушения на имунната система	реакции, свързани с инфузията ⁵ , ангиоедем	свръхчувствителност		анафилаксия	синдром на туморен разпад,	свързана с инфузията, остра обратима тромбоцитопения ⁵

Системо- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
					синдром на освобождава не на citoкени ⁵ , серумна болест	
Нарушения на метаболизма и храненето		хипергликемия, намаление на теглото, периферен оток, оток на лицето, увеличение на LDH, хипокалциемия				
Психични нарушения			депресия, нервност			
Нарушения на нервната система		парестезия, хипоестезия, ажитация, безсъние, вазодилатация, замайване, тревожност	дизгеузия		периферна невропатия, парализа на лицевия нерв ⁶	краниална невропатия, загуба на друга сетивност ⁶
Нарушения на очите		нарушения на сълзоотделянето, конюнктивит			тежко увреждане на зрението ⁶	
Нарушения на ухото и лабиринта		шум в ушите, болка в ушите				загуба на слуха ⁶
Сърдечни нарушения		+миокарден инфаркт ^{5 и 7} , аритмия, +предсърдно мъждене, тахикардия, +сърдечно нарушение	+левокамерна недостатъчно ст, +надкамерна тахикардия, +камерна тахикардия, +стенокардия, +миокардна ишемия, брадикардия	тежки сърдечни нарушения ^{5 и 7}	сърдечна недостатъч ност ^{5 и 7}	
Съдови нарушения		хипертония, ортостатична хипотония, хипотония			васкулит (предимно кожен), левкоцитокла стичен васкулит	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		бронхоспазм ⁵ , респираторно заболяване, болка в гърдите, диспнея, засилена кашлица, ринит	астма, облитериращ бронхиолит, белодробно нарушение, хипоксия	интерстициал на белодробна болест ⁸	дихателна недостатъч ност ⁵	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 ⁸	

Системо- органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
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) ⁸	
Нарушения на мускуло- скелетната система и съединителната тъкан		хипертонус, миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в шията, болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					бъбречна недостатъч ност ⁵	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	фебрилитет, студени тръпки, астения, главоболие	туморна болка, зачервяване на кожата, неразположени е, простуден синдром, +умора, +треперене, +мултиорганна недостатъчност ⁵	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.

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

² вижте и раздел „Инфекции“ по-долу.

³ наблюдавано по време на постмаркетинговото проследяване

⁴ вижте и раздел „Хематологични нежелани реакции“ по-долу.

⁵ вижте и раздел „Реакции, свързани с инфузията“ по-долу. Рядко се съобщават случаи с летален изход.

⁶ признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след приключване на терапията с MabThera.

⁷ наблюдавани главно при пациенти с предшествващи сърдечни състояния и/или кардиотоксична химиотерапия и са свързани предимно с реакции, свързани с инфузията.

⁸ включва случаи с летален изход.

Следните термини се съобщават като нежелани реакции 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, 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 разпад. 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 стенокардия или застойна сърдечна недостатъчност, или тежки сърдечни нарушения (сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, предсърдно мъждене), белодробен оток, мултиорганна недостатъчност, синдром на туморен разпад, 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), ентеровирус (менингоенцефалит) и вируса на хепатит С (вж. точка 4.4.). 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 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 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 стенокардия 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 реакции (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) ($<7 \text{ g/l}$) 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 летален изход.

Субпопулации пациенти - монотерапия с MabThera

Старческа възраст (на и над 65 години):

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

Масивно заболяване:

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

Повторно лечение:

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

Субпопулации пациенти – комбинирана терапия с MabThera

Старческа възраст (на и над 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 (под 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 5 000 mg (2 250 mg/m²), 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 2 780 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 и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FA01

MabThera лекарствена форма за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuPH20), ензим, който се използва за повишаване на дисперсията и абсорбцията на едновременно приложени вещества при подкожно приложение.

Механизъм на действие

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 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 медира В-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 Fcγ рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че свързването на ритуксимаб с CD20 антигена върху В-лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Фармакодинамични ефекти

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 1 000 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност и безопасност с лекарствена форма за подкожно приложение на MabThera при хронична лимфоцитна левкемия

Многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване (SAWYER BO25341) 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_{trough} нива на MabThera в сравнение с лекарствената форма за интравенозно приложение на MabThera. Включени са общо 64 пациенти с ХЛЛ във всеки момент преди цикъл 5 от тяхното лечение с MabThera за интравенозно приложение в комбинация с химиотерапия. Доза 1 600 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_{trough} нива между избраната доза MabThera за подкожно приложение и референтната интравенозна доза на MabThera.

Общо 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 mg/m^2 в комбинация с химиотерапия плюс последващи цикли (2-6) с MabThera за подкожно приложение $1\,600 \text{ mg}$ в комбинация с химиотерапия.
- MabThera за интравенозно приложение ($n= 88$); 1-ви цикъл с MabThera за интравенозно приложение 375 mg/m^2 в комбинация с химиотерапия, последван от до 5 цикъла на MabThera за интравенозно приложение 500 mg/m^2 в комбинация с химиотерапия.

Степента на отговор при анализа на 176 пациенти в SAWYER Част 2 са представени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати за ефикасност за SAWYER (BO25341) (Intent to Treat популация)

		Част 2 N = 176	
		Ритуксимаб лекарствена форма за интравенозно приложение (n = 88)	Ритуксимаб лекарствена форма за подкожно приложение (n = 88)
ORR ^a	Оценка	80,7% (n = 71)	85,2% (n = 75)
	95% CI	[70,9%, 88,3%]	[76,1%, 91,9%]
CRR ^a	Оценка	31,8% (n = 28)	27,3% (n = 24)
	95% CI	[22,3%, 42,6%]	[18,3%, 37,8%]
PFS ^b	Процент с PFS събитие	42,0% (n = 37)	34,1% (n = 30)
	95% CI	0,76 [0,47%, 1,23%]	

ORR – Обща степен на повлияване

CRR – Степен на пълно повлияване

PFS – Преживяемост без прогресия (процент със събитие, прогресия на заболяването/рецидив или смърт по каквато и да е причина)

^a – на визита при 3-месечно проследяване (Част 2)

^b – по време на окончателния анализ (медиана на проследяване 53 месеца)

Като цяло резултатите потвърждават, че лекарствената форма за подкожно приложение на MabThera 1 600 mg има сравнимо съотношение полза/риск с това на лекарствената форма за интравенозно приложение на MabThera 500 mg/m².

Имуногенност

Данните от програмата за разработване на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение показват, че образуването на анти-ритуксимаб антитела 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; 15% при интравенозно приложение спрямо 12% при подкожно приложение. Честотата на индуцирани от лечението/повишени анти-gHuPH20 антитела, определена само при пациентите в рамото с подкожно приложение, е 12%. 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.

Клинична ефикасност и безопасност 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 mg/m², циклофосфамид 250 mg/m², Дни 1-3) през 4 седмици за 6 цикъла, или MabThera в комбинация с FC (R-FC). MabThera е прилаган с доза 375 mg/m² през първия цикъл един ден преди химиотерапията и с доза 500 mg/m² 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	п.а.
Степен на ПО	16,9%	36,0%	<0,0001	п.а.
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; п.а.: 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, PCM, 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 информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

MabThera с фиксирана доза 1 600 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 ($C_{\text{max, SC}}/C_{\text{max, IV}}$) 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 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) спрямо 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (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 4 088 $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$ (34,2) спрямо 3 630 $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$ (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 1 600 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 антители, ФК показатели на ритуксимаб зависят от размерите на тялото. Всички показатели за клирънс 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 $> 90 \text{ kg}$ стойностите на C_{trough} са еднакви при схемите с интравенозно и подкожно приложение. При лица с тегло 60-90 kg и $< 60 \text{ kg}$ 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 дългоопашати макаци не са показали друг ефект освен очакваното фармакологично обусловено намаляване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфoidната 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 гHuRH20 върху фертилитета. В проучванията за обща токсичност при дългоопашати макаци не са наблюдавани вредни ефекти върху репродуктивните органи при мъжките или женските. Освен това, гHuRH20 не оказва влияние върху качеството на спермата.

В проучвания върху ембриофеталното развитие при мишки, гHuRH20 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 гHuRH20.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuRH20)

Хистидин

Хистидин хидрохлорид монохидрат

α,α -трехалоза дихидрат

Метионин

Полисорбат 80 (E433)

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

3 години

След първо отваряне

След прехвърляне от флакона в спринцовката, разтворът на MabThera лекарствена форма за подкожно приложение е физично и химично 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 не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт 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 1 600 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, апиrogenни флакони за еднократна употреба, без консерванти. Използвайте стерилни игла и спринцовка, за да приготвите MabThera. 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

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: 20 май 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 ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
САЩ

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
САЩ

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. 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).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (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 във всички следващи одобрени 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**

Неонкологични показания:

ПРУ трябва да осигури на всички лекари, които се очаква да предписват MabThera, следното:

Продуктова информация

Сигнална карта на пациента

Сигналната карта на 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

Сигналната карта на пациента трябва да се съгласува с националните компетентни органи преди разпространение.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, 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.

Прочетете листовката за допълнителна информация.

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 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/067/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**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 ЛЕКАРСТВЕНИЙ 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 инъекции.

Прочетете листовката за допълнителна информация.

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 ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/067/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

MabThera 1 400 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение

ритуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 1 400 mg/11,7 ml ритуксимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)
Хистидин
Хистидин хидрохлорид монохидрат
 α, α -трехалоза дихидрат
Метионин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 400 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 ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/067/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**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 1 400 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

1 400 mg/11,7 ml

6. ДРУГО

Информация върху отлепващ се стикер

Lot
MabThera 1 400 mg
ритуксимаб

1 400 mg/11,7 ml

s.c. при неходжкинов лимфом

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MabThera 1 600 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение
ритуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 1 600 mg/13,4 ml ритуксимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)
Хистидин
Хистидин хидрохлорид монохидрат
 α, α -трехалоза дихидрат
Метионин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 600 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.

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 GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/067/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**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 1 600 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

1 600 mg/13,4 ml

6. ДРУГО

Информация върху отлепващ се стикер

Lot
MabThera 1 600 mg
ритуксимаб

1 600 mg/13,4 ml

s.c. при хронична лимфоцитна левкемия

ТЕКСТ НА СИГНАЛНА КАРТА НА 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 дентален лекар, 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, 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

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:
 - обърканост, 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.

засегнат имунната Ви система, това 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.	
--	--

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор 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 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.

За какво се използва MabThera

MabThera може да се използва за лечение на няколко различни заболявания при възрастни и деца. 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.

При възрастни пациенти MabThera може да се прилага самостоятелно или с други лекарства, наречени „химиотерапия“.

При възрастни пациенти, при които лечението е ефективно, MabThera може да се използва като поддържащо лечение в продължение на 2 години след приключване на първоначалното лечение.

При деца и юноши MabThera се прилага в комбинация с „химиотерапия“.

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-CCP). 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 кортикостероиди, се използва за лечение на грануломатоза с полиангиит (наричана по-рано грануломатоза на Вегенер) или микроскопски полиангиит при възрастни и деца на възраст 2 години и повече.

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.

д) Пемфигус вулгарис

MabThera се използва за лечение на пациенти с умерен до тежък пемфигус вулгарис. Пемфигус вулгарис е автоимунно заболяване, при което се появяват болезнени мехури по кожата и лигавицата на устата, носа, гърлото и половите органи.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи MabThera

Не трябва да Ви се прилага 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 6)
- 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, микроскопски полиангиит или пемфигус вулгарис

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.

Това лекарство съдържа 7,0 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 10 ml и 35 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 50 ml, което е еквивалентно на 0,7 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

Също така, говорете с Вашия лекар, 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.

Ако имате ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит, микроскопски полиангиит или пемфигус вулгарис, 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.

Деца и юноши

Неходжкинов лимфом

MabThera може да се използва за лечение на деца и юноши, на възраст 6 месеца и повече, с неходжкинов лимфом, по-специално CD20 позитивен дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), лимфом на Бъркит (BL)/ левкемия на Бъркит (зряла В-клетъчна остра левкемия) (BAL) или Бъркит-подобен лимфом (BLL).

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство, ако Вие сте или Вашето дете е на възраст под 18 години.

Грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит

MabThera може да се използва за лечение на деца и юноши на възраст 2 години и повече с грануломатоза с полиангиит (наричана по-рано грануломатоза на Вегенер) или микроскопски полиангиит. Няма много информация относно употребата на MabThera при деца и млади хора с други заболявания.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство, ако Вие сте или Вашето дете е на възраст под 18 години.

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 понижаване 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, 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.

MabThera преминава в кърмата в много малки количества. Тъй като дългосрочните ефекти за кърмачето не са известни, поради съображения за безопасност, не се препоръчва кърмене по време на лечение с MabThera и в продължение на 6 месеца след лечението.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали MabThera повлиява способността Ви за шофиране или работа с инструменти или машини.

MabThera съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 52,6 mg натрий (основна съставка на готварска/трапезна сол) във всеки флакон от 10 ml и 263,2 mg натрий във всеки флакон от 50 ml. Това е еквивалентно на 2,6% (за флакона от 10 ml) и 13,2% (за флакона от 50 ml) от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастни.

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.
- Ако сте на по-малко от 18 години, MabThera ще Ви се прилага с химиотерапия. Вие ще получите MabThera до 6 пъти за период от 3,5 – 5,5 месеца.

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 сте на възраст 18 години и повече и отговаряте добре на лечението, MabThera може да Ви се прилага като поддържащо лечение. То ще се прилага като 2 отделни инфузии през интервал от 2 седмици, последвани от 1 инфузия на всеки 6 месеца в продължение на най-малко 2 години. Вашият лекар може да реши да Ви лекува по-дълго с MabThera (до 5 години), в зависимост от това как се повлиявате от лекарството.

д) Ако се лекувате за пемфигус вулгарис

Всеки курс на лечение се състои от две отделни инфузии, които се прилагат през 2 седмици.

Ако се повлиявате добре от лечението, може да Ви се приложи MabThera като поддържаща терапия. Тя ще се приложи 1 година и 18 месеца след началното лечение и след това на всеки 6 месеца, ако е необходимо, или Вашият лекар може да промени тази схема 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 към инфузията

През или в рамките на първите 24 часа на 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, повишено кръвно налягане, хрипове, дискомфорт в гърлото, 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 Вие или Вашето дете 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 Вие или Вашето дете 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 летален изход (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).
- повишена температура, главоболие и скованост на врата, нарушена координация (атаксия), личностни промени, халюцинации, променено съзнание, гърчове или кома - те може да се дължат на сериозна инфекция на мозъка (ентеровирусен менингоенцефалит), която може да бъде фатална.

По време на лечението с MabThera може да получавате инфекции по-лесно.

Често те са простудни заболявания, но има случаи на пневмония, инфекции на пикочните пътища и сериозни вирусни инфекции. Те са изброени по-долу в „Други нежелани реакции“.

Ако се лекувате за ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит или пемфигус вулгарис, 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 Вие или Вашето дете 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, бодели, 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
- замаяване 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 (бронхоспазм), 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
- туморна болка
- 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
- инфекция/възпаление на мозъка и менингите (ентеровирусен менингоенцефалит).

Деца и юноши с неходжкинов лимфом

Като цяло, нежеланите реакции при деца и юноши с неходжкинов лимфом са подобни на тези при възрастни с неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия. Най-честите наблюдавани нежелани реакции са повишена температура, свързана с ниски нива на вид бели

кръвни клетки (неутрофили), възпаление или разязвяване на лигавицата на устата и алергични реакции (свръхчувствителност).

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.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- сериозна вирусна инфекция
- инфекция/възпаление на мозъка и менингите (ентеровирусен менингоенцефалит).

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 Вие или Вашето дете 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
- повишена температура
- запушен или течащ 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.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- сериозна вирусна инфекция
- инфекция/възпаление на мозъка и менингите (ентеровирусен менингоенцефалит).

Деца и юноши с грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит

Като цяло, нежеланите реакции при деца и юноши с грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит са подобни по вид на тези при възрастни с грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит. Най-честите наблюдавани нежелани реакции са инфекции, алергични реакции и гадене.

г) Ако се лекувате за пемфигус вулгарис

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- алергични реакции, които е по вероятно да настъпят по време на инфузията, но може да се появят до 24 часа след инфузията

- главоболие
- инфекции, като например инфекции на гърдния кош
- продължителна депресия
- косопад.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекции, като например простуда, херпесни инфекции, очна инфекция, млечница и инфекции на пикочните пътища (болка при уриниране)
- нарушения на настроението като например раздразнителност и депресия
- нарушения на кожата, като например сърбеж, уртикария и доброкачествени бучки
- чувство на умора или замаяност
- повишена температура
- болка в ставите или гърба
- болка в корема
- болка в мускулите
- ускорен сърдечен ритъм повече от нормалното.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- сериозна вирусна инфекция
- инфекция/възпаление на мозъка и менингите (ентеровирусен менингоенцефалит).

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 не се замразява. Съхранявайте флакона 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

- Активното вещество е ритуксимаб. Флаконът от 10 ml съдържа 100 mg ритуксимаб (10 mg/ml). Флаконът от 50 ml съдържа 500 mg ритуксимаб (10 mg/ml).
- Другите съставки са: натриев цитрат (E 331), полисорбат 80 (E 433), натриев хлорид, натриев хидроксид (E 524), хлороводородна киселина (E 507) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „MabThera съдържа натрий“.

Как изглежда MabThera и какво съдържа опаковката

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор е бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която се доставя във флакон от безцветно стъкло с ламинирана с флуорополимерна смола гумена запушалка и алуминиева обкатка, и червено пластмасово отчупващо се капаче.

Флакон от 10 ml – Опаковка с 2 флакона

MabThera 500 mg концентрат за инфузионен разтвор е бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която се доставя във флакон от безцветно стъкло с ламинирана с флуорополимерна смола гумена запушалка и алуминиева обкатка, и сиво пластмасово отчупващо се капаче.

Флакон от 50 ml – Опаковка с 1 флакон

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
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
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://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 трябва да Ви се прилага 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 6)
- 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 преглеждани 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.

Това лекарство съдържа 7,02 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 15 ml, което е еквивалентно на 0,6 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

Също така, говорете с Вашия лекар, 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 Вие 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 понижаване 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.

MabThera преминава в кърмата в много малки количества. Тъй като дългосрочните ефекти за кърмачето не са известни, поради съображения за безопасност, не се препоръчва кърмене по време на лечение с MabThera и в продължение на 6 месеца след лечението.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали MabThera повлиява способността Ви за шофиране или работа с машини.

MabThera съдържа натрий

Това лекарство съдържа натрий (23 mg), по-малко от 1 mmol във флакон от 11,7 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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)
- повишена температура, главоболие и скованост на врата, нарушена координация (атаксия), личностни промени, халюцинации, променено съзнание, гърчове или кома - те може да се дължат на сериозна инфекция на мозъка (ентеровирусен менингоенцефалит), която може да бъде фатална.

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 (бронхоспазм), 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
- инфекция/възпаление на мозъка и менингите (ентеровирусен менингоенцефалит).

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. Съхранявайте флакона 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), хистидин, хистидин хидрохлорид монохидрат, α,α -трехалоза дихидрат, метионин, полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „MabThera съдържа натрий“.

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://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 трябва да Ви се прилага 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 6)
- 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 прегледвани 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.

Това лекарство съдържа 8,04 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 20 ml, което е еквивалентно на 0,6 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

Също така, говорете с Вашия лекар, 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 Вие 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 понижаване 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.

MabThera преминава в кърмата в много малки количества. Тъй като дългосрочните ефекти за кърмачето не са известни, поради съображения за безопасност, не се препоръчва кърмене по време на лечение с MabThera и в продължение на 6 месеца след лечението.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали MabThera повлиява способността Ви за шофиране или работа с машини.

MabThera съдържа натрий

Това лекарство съдържа натрий (23 mg), по-малко от 1 mmol във флакон от 13,4 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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)
- повишена температура, главоболие и скованост на врата, нарушена координация (атаксия), личностни промени, халюцинации, променено съзнание, гърчове или кома - те може да се дължат на сериозна инфекция на мозъка (ентеровирусен менингоенцефалит), която може да бъде фатална.

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, бодели, 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 (бронхоспазм), 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
- инфекция/възпаление на мозъка и менингите (ентеровирусен менингоенцефалит)

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. Съхранявайте флакона 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), хистидин, хистидин хидрохлорид монохидрат, α, α -трехалоза дихидрат, метионин, полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „MabThera съдържа натрий”.

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Производител
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.