

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 100 mg (10 mg/ml) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rytuksymab znajdujący się w roztworze ma stężenie 10 mg/ml.

Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 100 mg rytuksymabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

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

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z produktem MabThera.

Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

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

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

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

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Dawkowanie

Chłoniaki nieziarnicze

Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała na cykl, przez w sumie nie więcej niż 8 cykli.

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

Monoterapia/ Leczenie podtrzymujące

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z produktem MabThera, wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera

w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Konieczne są regularne kontrole aktywności choroby. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności kolejnych cykli terapii lekiem MabThera. W małych kohortach obserwacyjnych liczących około 600 pacjentów z udowodnioną nadal trwającą aktywnością choroby pacjenci otrzymywali 2-5 kolejnych cykli leczenia 6-12 miesięcy po pierwszym cyklu (patrz punkt 4.8 i 5.1).

U niektórych pacjentów po pierwszym cyklu leczenia produktem MabThera powstają ludzkie przeciwciała przeciwchimeryczne (HACA)(patrz punkt 5.1). Obecność HACA może być związana z nasileniem reakcji związanych z wlewem lub reakcji alergicznych po drugim lub kolejnym wlewie. Ponadto w jednym przypadku HACA, zaobserwowano niepowodzenie w zakresie deplecji limfocytów B po kolejnym cyklu leczenia. Dlatego należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka przed podaniem kolejnego cyklu produktu MabThera. Kolejny cykl może być zastosowany nie wcześniej niż 16 tygodni po poprzedzającym.

W trakcie stosowania produktu MabThera można kontynuować podstawowe leczenie glikokortykoidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami przeciwbólowymi.

Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów powinni otrzymać dożylnie metyloprednizolon w dawce 100 mg 30 minut przed podaniem produktu MabThera, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją (patrz Sposób podawania).

Pierwsza infuzja każdego cyklu leczenia

Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach można ją zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

Druga infuzja każdego cyklu leczenia

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać w infuzji z początkową szybkością 100 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u dzieci

MabThera nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży z powodu braku danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Metoda podania

Należy rozważyć premedykację glikokortykoidami, jeśli produkt MabThera nie jest podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym glikokortykoidy w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową.

Przed każdą infuzją produktu MabThera należy zastosować premedykację, polegającą na podaniu leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamol i difenhydramina.

Pierwsze podanie

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

Kolejne podania

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

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

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

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

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub na białka mysie.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub na białka mysie.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu MabThera może być związane ze wzrostem ryzyka występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjenci muszą być regularnie monitorowani, w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzane są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

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

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

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

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

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

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

Działania niepożądane związane z infuzją, łącznie z zespołem uwalniania cytokin (patrz punkt 4.8) z towarzyszącym niedociśnieniem i skurczem oskrzeli, były obserwowane u 10 % pacjentów leczonych

produktem MabThera. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

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

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

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej lub zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków lub zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

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

Podczas stosowania produktu MabThera w monoterapii należy rozważyć okresową kontrolę morfologii krwi, w tym liczby płytek. W trakcie leczenia produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub CVP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizolon) należy przeprowadzać kontrolę morfologii krwi, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

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

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

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie powinni zostać poddani ścisłej obserwacji w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, jeśli produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć wykonanie badań profilaktycznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera. Nosiciele wirusa HBV oraz pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie powinni zostać poddani ścisłej

obserwacji w kierunku objawów klinicznych i laboratoryjnych aktywnego zakażenia wirusem HBV podczas i kilka miesięcy po zakończeniu terapii produktem MabThera.

Po wprowadzeniu produktu MabThera na rynek stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL (patrz punkt 4.8). Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub przy przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

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

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

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reakcje związane z infuzją

Leczenie produktem MabThera wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i(lub) innych mediatorów chemicznych. Częstość występowania i ciężkość tego typu zdarzeń udawało się znacznie zmniejszyć poprzez zastosowanie premedykacji dożylnie podawanym glikokortykoidem (patrz punkt 4.8).

Większość zgłaszanych zdarzeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany. Odsetek pacjentów, u których one występowały, zmniejszał się wraz z liczbą kolejnych infuzji. Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50 % (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.).

Po dożylnym podaniu produktów białkowych, w tym produktu MabThera, obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Obecność HACA może prowadzić do nasilenia reakcji związanych z wlewem lub alergicznych podczas drugiego lub kolejnego wlewu (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych ciężkie reakcje niepożądane wystąpiły w trakcie infuzji u 10/990 (1 %) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy otrzymywali pierwszą infuzję produktu MabThera w jakiegokolwiek dawce (patrz punkt 4.8).

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U leczonych produktem MabThera pacjentów obserwowano zmianę wcześniej istniejącej choroby niedokrwiennej serca w postać jawną, np. dławicę piersiową, jak również występowanie migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia

produktem MabThera u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania leku tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji produktu MabThera może występować niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania leków obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją produktu MabThera.

Zakażenia

Podczas leczenia produktem MabThera może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym ciężkich (patrz punkt 4.8). Leku nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne patrz punkt 4.3) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z hipogammaglobulinemią lub osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.8).

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

U pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, w tym także reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem MabThera, zaobserwowano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Byli to pacjenci obarczeni wieloma czynnikami ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii włączając w to chorobę podstawową oraz długotrwałe leczenie immunosupresyjne i chemioterapię.

U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi obserwowano bardzo rzadkie przypadki reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (patrz chłoniaki nieziarnicze).

Immunizacja

Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu MabThera i powinni postępować zgodnie z miejscowymi/ krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych przeciw chorobom zakaźnym. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem produktu MabThera.

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

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

Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią MabThera stosowana przez ponad rok, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.

Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs

Jednoczesne stosowanie Mab Thera i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest zalecane.

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

Nowotwory

Leki immunomodulujące mogą nasilać ryzyko nowotworzenia. Opierając się o ograniczone doświadczenie użycia leku MabThera w reumatoidalnym zapaleniu stawów (patrz punkt 4.8) nie można wykluczyć prawdopodobnego ryzyka rozwoju nowotworu łitego, chociaż dotychczasowe dane nie potwierdzają zwiększonego ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

W małej kohorcie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów 280 pacjentów otrzymywało terapię następczą innymi lekami z grupy DMARDs, z czego 185 pacjentów otrzymywało biologiczne DMARD po terapii lekiem MabThera. Częstość występowania klinicznie istotnych infekcji w grupie otrzymującej produkt MabThera wynosiła 6,99 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 5,49 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD po terapii produktem MabThera.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

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

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

Badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny przeprowadzone na małpach cynomolgus nie wykazały oznak działania embriotoksycznego produktu. Zauważono, że u noworodków matek otrzymujących produkt MabThera stwierdza się obniżoną liczebność populacji limfocytów B w fazie pourodzeniowej.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy rytuksymab jest wydzielany do mleka matki. Jednakże, ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki są wydzielane do mleka, a rytuksymab wykrywano w mleku małą w okresie laktacji, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem MabThera oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu MabThera na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych nie wskazują, aby taki wpływ był prawdopodobny.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

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

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

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

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w tabelach poniżej. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). Działanie niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań porejestacyjnych, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „nieokreślone”.

Tabela 1 Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Nieokreślone
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		poważne infekcje wirusowe ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość płastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia	późna neutropenia ³ , przejściowe podwyższenie poziomu IgM w surowicy ³
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		zespół lizy guza ⁴ , zespół uwolnienia cytokin ⁴ , choroba posurowicza, anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia		
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Nieokreślone
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku	neuropatia nerwów czaszkowych, neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁵ , utrata innych zmysłów ⁵
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek		ciężka utrata widzenia ⁵
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha		utrata słuchu ⁵
Zaburzenia serca		+zawał serca ⁴ⁱ⁶ , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia sercowe	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	niewydolność serca ⁴ⁱ⁶ , ciężkie zdarzenia sercowe ⁴ⁱ⁶
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie		zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁴ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	niewydolność oddechowa ⁴ , nacieki płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha	perforacja żołądka lub jelit ⁷
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry		poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, martwica toksyczno-rozpływna

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Nieokreślone
				naskórka ⁷
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek ⁴
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, + zmęczenie, + dreszcze, + niewydolność wielonarządowa ⁴	ból w miejscu wkłucia	
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG			
W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane ($\geq$ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach. ¹ w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL ² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”. ³ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”. ⁴ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko. ⁵ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera. ⁶ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem. ⁷ w tym przypadki zakończone zgonem.				

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

Działania niepożądane związane z wlewem

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12 % przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna

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

Zakażenia

Produkt MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80 % pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów. W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4 % pacjentów leczonych produktem MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia wątroby typu C. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2 % w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0 % w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu rytuksymabu obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2 %, niedokrwistość u 1,1 %, a małopłytkowość u 1,7 % pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5 % wobec 2 %, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10 % wobec 4 %, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1 %, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88 % wobec CHOP 79 %, R-FC 23 % wobec FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % wobec CVP 14 %; R-CHOP 97 % wobec CHOP 88 %, R-FC 30 % wobec FC 19 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3 % wobec FC 1 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią, a neutropenia nie utrzymywała się dłużej u pacjentów leczonych produktem MabThera. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83 % wobec FC 71 %). W badaniu u

chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11 % pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9 % pacjentów w grupie FC.

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

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

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

Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Poziomy IgG

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

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci z dużą masą guza

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

Kolejne cykle monoterapii

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

Subpopulacje pacjentów - produkt MabThera w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 r.ż.)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia była wyższa u pacjentów starszych niż u młodszych (<65 r.ż.), u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Doświadczenia dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów

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

W trzech badaniach kontrolowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (jedno badanie III fazy i dwa badania II fazy) badano skuteczność kliniczną produktu MabThera w terapii skojarzonej z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Ponad 1000 pacjentów uczestniczących w tych badaniach otrzymało co najmniej jeden cykl leczenia i podlegało dalszej obserwacji klinicznej w okresie trwającym od 6 miesięcy do ponad 3 lat; prawie 600 pacjentów w trakcie okresu obserwacji otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia.

Pacjenci otrzymywali 2x1000 mg produktu MabThera w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10–25 mg/tydzień). Podanie wlewu dożylnych produktu MabThera było poprzedzone podaniem 100 mg metylprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni. W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły z częstością co najmniej o 2 % większą w porównaniu z grupą kontrolną oraz częściej w grupie otrzymującej co najmniej jeden wlew produktu MabThera w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (III faza badań) lub całą populacją uczestniczącą w badaniach fazy II. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo częste ($\geq 1/10$) i częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanym w badaniach II i III fazy po podaniu dawki 2x1000 mg produktu MabThera były ostre reakcje związane z wlewem dożylnym. Występowały one u 15 % pacjentów po pierwszym wlewie rytuksymabu i u 5 % pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Po drugim wlewie częstość ich występowania zmniejszyła się do 2 %, zarówno w grupie otrzymującej rytuksymab, jak i placebo. Informacje dotyczące bezpieczeństwa zebrane podczas badań po wprowadzeniu do obrotu potwierdzają profil bezpieczeństwa (profil występowania zdarzeń niepożądanych) obserwowany w badaniach klinicznych z produktem MabThera (patrz punkt 4.4).

Tabela 2 Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera

	Bardzo często	Często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	jakikolwiek zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych	zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia układu immunologicznego	*reakcje związane z wlewem dożylnym (mdłości, dreszcze, katar, pokrzywka, uderzenia gorąca), nadciśnienie, wysypka, gorączka, świąd, podrażnienie gardła i niedociśnienie		*reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia	
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, migrena	
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów	

* Reakcje, które wystąpiły w ciągu 24 godzin po wlewie. Patrz również „Reakcje związane z infuzją” poniżej. Reakcje związane z infuzją mogą wystąpić w wyniku nadwrażliwości i (lub) mechanizmu działania.

Poniżej wymieniono stany, które były zgłaszane w trakcie badań klinicznych jako zdarzenia niepożądane, jednak występowały z podobną częstością w grupie kontrolnej i badanej: infekcje dolnych dróg oddechowych/zapalenie płuc, ból w nadbrzuszu, kurcze mięśniowe, zmęczenie.

Wielokrotne cykle leczenia

Ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania wielokrotnych cykli leczenia pokazują podobną charakterystykę zdarzeń niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Jednakże nie można wykluczyć zaostrzenia reakcji związanych z wlewem lub reakcji alergicznych i niepowodzenia w zakresie deplekcji limfocytów B podczas kolejnej kuracji u pacjentów z HACA. Częstość występowania ostrych reakcji związanych z infuzją po kolejnych cyklach leczenia była na ogół niższa niż stwierdzana po pierwszej infuzji produktu MabThera.

Reakcje związane z infuzją

Objawy sugerujące ostrą reakcję związaną z infuzją (np. świąd, gorączka, pokrzywka/wysypka, dreszcze, stan gorączkowy, sztywność mięśniowa, kichanie, obrzęk naczynioworuchowy, podrażnienie gardła, kaszel i skurcz oskrzeli z równoczesnym niedociśnieniem lub nadciśnieniem, lub bez) obserwowano u 79/540 (15 %) pacjentów po pierwszym podaniu produktu MabThera. W badaniu porównującym stosowanie leku ze skutkami stosowania schematu podawania glikokortykoidów zdarzenia te obserwowano u 5/149 (3 %) pacjentów po pierwszym wlewie placebo podawanego zamiast rytuksymabu oraz u 42/192 (22 %) pacjentów, którzy otrzymali pierwszy wlew rytuksymabu w dawce 1000 mg. Częstość występowania i ciężkość tych zdarzeń udawało się istotnie obniżyć poprzez zastosowanie dożylnej premedykacji glikokortykoidem. Ostra reakcja związana z infuzją wystąpiła u 18/65 (28 %) pacjentów, którzy otrzymywali rytuksymab w dawce 1000 mg bez premedykacji glikokortykoidami, wobec 24/127 (19 %) pacjentów, którzy zostali poddani tego typu premedykacji drogą dożylną.

Zakażenia

Przybliżona częstość występowania zakażeń u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 0,9 na pacjento-rok. Zakażenia obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń istotnych klinicznie, z których część prowadziła do zgonu, u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 0,05 na pacjento-rok.

W związku ze stosowaniem produktu MabThera w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń. We wszystkich zgłoszonych przypadkach występowały liczne czynniki ryzyka wystąpienia PML, w tym choroba podstawowa i (lub) długotrwałe leczenie immunosupresyjne lub chemioterapia.

Nowotwory złośliwe

Ograniczone dane kliniczne w tym dotyczące powtórnych terapii nie pozwalają ocenić występowania choroby nowotworowej po ekspozycji na rytuksymab, jednakże nie wykazują one wzrostu ryzyka. Długoterminowe obserwacje bezpieczeństwa są w toku.

Układ sercowo-naczyniowy

Zdarzenia ze strony serca obserwowane były u 11 % pacjentów w badaniach klinicznych z użyciem leku MabThera. W badaniach kontrolowanych placebo ilość poważnych zdarzeń ze strony serca była porównywalna (2 %)

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem ludzi nie stwierdzono przedawkowania leku. Jednakże w kontrolowanych badaniach klinicznych nie stosowano leku w pojedynczych dawkach większych niż 1000 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02

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

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

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

Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, odnowa limfocytów B rozpoczynała się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych pomiędzy 9 a 12 miesiącem od zakończenia leczenia. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem.

Doświadczenia kliniczne u chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Monoterapia

Leczenie początkowe, 4 dawki podawane w odstępach tygodniowych

W badaniu głównym 166 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym otrzymywało produkt MabThera w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania klinicznego (ITT) wynosił 48 % (CI₉₅ % 41 %-56 %), w tym 6 % odpowiedzi całkowitych (CR) i 42 % odpowiedzi częściowych (PR). Prognozowana mediana czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynosiła 13,0 miesięcy. W analizie podgrup, ORR był wyższy w grupie chorych z chłoniakiem podtypu B, C i D według klasyfikacji IWF, w porównaniu do chorych z chłoniakami podtypu A (58 % w porównaniu do 12 %), wyższy u chorych, u których wymiar największej zmiany wynosił < 5 cm, w porównaniu do chorych ze zmianami o wymiarze > 7 cm (53 % w porównaniu do 38 %), jak również wyższy u chorych wykazujących wrażliwość na chemioterapię po wystąpieniu nawrotu, w porównaniu do chorych wykazujących oporność na chemioterapię (definiowaną jako czas trwania odpowiedzi < 3 miesięcy) po wystąpieniu nawrotu (50 % w porównaniu do 22 %). W grupie pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (ABMT) ORR wyniósł 78 % w porównaniu do 43 % u pacjentów, którzy nie zostali poddani ABMT. Cechy takie jak wiek, płeć, stopień złośliwości chłoniaka, rozpoznanie wstępne, obecność lub brak dużej masy guza, prawidłowa lub podwyższona aktywność LDH, obecność ognisk pozawęzłowych nie miały znamiennej statystycznie wpływu (nieparametryczny test Fishera) na odpowiedź na leczenie produktem MabThera. Statystycznie znamiennej korelację zaobserwowano pomiędzy odsetkiem odpowiedzi, a zajęciem szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 40 % chorych z zajęciem szpiku kostnego w porównaniu do 59 % chorych, u których szpik kostny nie był zajęty (p = 0,0186). Obserwacja ta nie została jednak poparta przez krokową analizę logistyczną regresji, w której następujące czynniki zostały zidentyfikowane jako czynniki prognostyczne: typ histologiczny, ekspresja bcl-2 w badaniu wyjściowym, oporność na stosowaną ostatnio chemioterapię oraz duża masa guza.

Leczenie początkowe, 8 dawek podawanych w odstępach tygodniowych

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

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

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

Ponowne leczenie, 4 dawki podawane co tydzień

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

Leczenie pierwszorazowe w skojarzeniu z chemioterapią

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

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

Wyniki trzech innych randomizowanych badań z użyciem produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią inną niż schemat CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) wykazały istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie i czasowo-zależnych parametrów, takich jak przeżycie całkowite. Kluczowe wyniki uzyskane we wszystkich czterech badaniach podsumowano w tabeli 3.

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

Badanie	Leczenie, n	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, Miesiące	Odsetek przeżycia całkowitego, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 miesiące 71,1 80,9 $p = 0,029$

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

EFS - czas wolny od zdarzeń

TTP – czas do progresji choroby lub zgonu

PFS – czas wolny od progresji

TTF – czas do niepowodzenia leczenia

Odsetek OS – odsetek przeżycia w czasie analizy

Leczenie podtrzymujące

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

Końcowa analiza skuteczności objęła wszystkich chorych randomizowanych w obu etapach badania. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 31 miesięcy dla chorych randomizowanych do fazy leczenia indukcyjnego, zastosowanie schematu R-CHOP spowodowało znamienne poprawę wyników u chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarnicze chłoniaki grudek, w porównaniu do leczenia wg schematu CHOP (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Faza leczenia indukcyjnego: przegląd wyników dotyczących skuteczności schematu CHOP w porównaniu do R-CHOP (mediana czasu obserwacji 31 miesiące)

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

¹⁾ Szacowanie na podstawie ilorazów ryzyka

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

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

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

Tabela 5 Faza leczenia podtrzymującego: przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego produktem MabThera w porównaniu do obserwacji (mediana czasu obserwacji 28 miesięcy)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	Obserwacja (N = 167)	MabThera (N = 167)	wartość p test log-rank	
<i>Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</i>	14,3	42,2	< 0,0001	61%
<i>Czas przeżycia całkowitego</i>	NR	NR	0,0039	56%
<i>Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju</i>	20,1	38,8	< 0,0001	50%
<i>Czas wolny od choroby^a</i>	16,5	53,7	0,0003	67%
Analizy podgrup PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR (ang. not reached): nie osiągnięty; ^a: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

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

CHOP, jak i u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu R-CHOP, aczkolwiek wymagany jest dłuższy okres obserwacji w celu potwierdzenia tej obserwacji.

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

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

Końcowa analiza skuteczności leczenia obejmowała wszystkich włączonych do badania chorych (197 chorych otrzymujących CHOP, 202 otrzymujących R-CHOP), a mediana czasu obserwacji wynosiła 31 miesięcy. Obie badane grupy były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych cech oraz stopnia zaawansowania choroby. W końcowej analizie potwierdzono, że zastosowanie schematu R-CHOP było związane z istotnym klinicznie i znamionym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (pierwszorzędowy parametr skuteczności; za zdarzenie uznawano zgon, nawrót lub progresję chłoniaka, lub konieczność zastosowania nowego sposobu leczenia przeciwnowotworowego) ($p = 0,0001$). Szacunkowa analiza Kaplana-Meier'a mediany przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 35 miesięcy w ramieniu R-CHOP w porównaniu do 13 miesięcy w grupie chorych poddawanych chemioterapii wg programu CHOP, co odpowiada redukcji ryzyka o 41 %. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 68,2 % w grupie chorych otrzymujących R-CHOP w porównaniu do 57,4 % w grupie chorych leczonych CHOP. W kolejnej analizie czasu przeżycia całkowitego, przeprowadzonej po czasie obserwacji trwającym 60 miesięcy, potwierdzono korzyść z zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP ($p=0,0071$), wyrażoną jako redukcja ryzyka o 32 %.

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Przewlekła białaczka limfocytowa

W dwóch otwartych randomizowanych badaniach 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL i 552 chorych na PBL opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii FC (fludarabina 25 mg/m², cyclophosphamid 250 mg/m², w dniach 1-3) podawanej co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli lub do grupy otrzymującej produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FC (R-FC). Produkt MabThera podawany był w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii a następnie w dawce 500 mg/m² w 1. dniu każdego następnego cyklu terapii. Pacjenci nie byli zakwalifikowani do badania dotyczącego PBL u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem

choroby, jeśli wcześniej byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi lub jeśli wystąpiła u nich oporność (zdefiniowana jako brak uzyskania częściowej remisji po upływie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakikolwiek analog nukleozydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 6a i Tabela 6b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 7). W pierwszym badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy - mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 40 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 32 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p < 0.0001$, log-rank test). W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC ($p=0.0427$, log-rank test), aczkolwiek wymagany jest dłuższy okres obserwacji w celu potwierdzenia tej obserwacji. Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach.

Tabela 6a Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus
FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 20,7 miesięcy)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=407)	R-FC (N=403)	wartość p test log-rank	
<i>Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</i>	32,2	39,8	<0,0001	44 %
<i>Czas przeżycia całkowitego</i>	NR	NR	0,0427	36 %
<i>Czas przeżycia wolny od objawów</i>	31,1	39,8	<0,0001	45 %
<i>Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)</i>	72,7%	86,1%	<0,0001	n.a.
<i>Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)</i>	17,2%	36,0%	<0,0001	n.a.
<i>Czas trwania odpowiedzi*</i>	34,7	40,2	0,0040	39 %
<i>Czas wolny od choroby**(DFS)</i>	NR.	NR	0,7882	7 %
<i>Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju</i>	NR.	NR	0,0052	35 %

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

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR; NR: (ang. not reached): nie osiągnięty; n.a.: (ang. not applicable): nie dotyczy

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

Tabela 6b Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Przeżycie wolne od progresji wg klasyfikacji Bineta (populacja ITT)

Przeżycie wolne od progresji	Liczba pacjentów		Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p (test Walda, bez korekty)
	FC	R-FC		
<i>Binet A</i>	22	18	0,13 (0,03; 0,61)	0,0093
<i>Binet B</i>	257	259	0,45 (0,32; 0,63)	<0,0001
<i>Binet C</i>	126	125	0,88 (0,58; 1,33)	0,5406

CI: Przedział ufności

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

Tabela 7 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytowa opornych na leczenie lub z nawrotem choroby - przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 25,3 miesiąca)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=407)	R-FC (N=403)	wartość p test log-rank	
<i>Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</i>	20,62	30,6	0,0021	35 %
<i>Czas przeżycia całkowitego</i>	51,9	NR	0,2874	17 %
<i>Czas przeżycia wolny od objawów</i>	19,3	28,7	0,0002	36 %
<i>Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)</i>	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
<i>Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)</i>	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
<i>Czas trwania odpowiedzi*</i>	27,6	39,6	0,0252	31 %
<i>Czas wolny od choroby**(DFS)</i>	42,2	39,6	0,8842	-6 %
<i>Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju</i>	34,2	NR	0,0024	35 %

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

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

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

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

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

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

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

Doświadczenie kliniczne u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu MabThera w celu złagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów wykazano w trzech randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie ślepych badaniach wieloośrodkowych.

Badanie 1 było podwójnie ślepym, porównawczym badaniem obejmującym 517 pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na podanie jednego lub więcej inhibitorów TNF lub u

których stwierdzono brak tolerancji na tego typu leczenie. Osoby kwalifikowane do próby chorowały co najmniej 6 miesięcy na ciężkie, aktywne reumatoidalne zapalenie stawów rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR (ang. American College of Rheumatology): liczba obrzękniętych stawów (SJC)(8 (66 stawów)), liczba bolesnych stawów (TJC)(8 (68 stawów)), podwyższenie CRP lub OB. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Pacjenci otrzymywali po dwie infuzje dożylnie produktu MabThera w dawce 1000 mg. Każda z tych infuzji była wykonywana po dożylniej infuzji metyloprednizonu w dawce 100 mg. Były podawane w odstępach 15 dni. Wszyscy pacjenci otrzymywali równocześnie doustnie metotreksat (w dawce 10–25 mg/tydzień) i doustnie prednizon w dawce 60 mg w okresie od 2 do 7 dnia oraz 30 mg w okresie od 8 do 14 dnia po pierwszej infuzji. Po okresie 24 tygodni pacjenci zostali poddani dalszej obserwacji w zakresie długoterminowych punktów końcowych, włączając w to ocenę radiologiczną po 56 tygodniach. W tym okresie czasu 81% pacjentów, z grupy otrzymującej pierwotnie placebo, otrzymywało rytuksymab pomiędzy 24 a 56 tygodniem, zgodnie z protokołem przedłużającym obserwację na zasadzie badania otwartego.

Badanie 2 było randomizowanym, podwójnie ślepy, podwójnie zamaskowanym, kontrolowanym, wieloczynnikowym badaniem według schematu 3 x 3, w ramach którego porównywano dwa poziomy dawkowania rytuksymabu podawanego równocześnie z jednym z dwóch schematów podawania kortykosteroidów w infuzji lub bez tych schematów w skojarzeniu z podawanym raz na tydzień metotreksatem u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 1 do 5 innymi DMARD.

Badanie 3 było podwójnie ślepy, podwójnie zamaskowanym, kontrolowanym, badaniem oceniającym stosowanie rytuksymabu w monoterapii oraz w skojarzeniu albo z cyklofosfamidem, albo z metotreksatem u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiedzieli na uprzednie podanie jednego lub kilku leków z grupy DMARD.

We wszystkich trzech badaniach w grupie porównawczej stosowano raz na tydzień metotreksat (w dawce 10–25 mg tygodniowo).

Wyniki pod względem wpływu leku na aktywność choroby

We wszystkich trzech badaniach stosowanie rytuksymabu w dawce 2 x 1000 mg prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, u których udało się uzyskać poprawę o co najmniej 20 % punktacji wg klasyfikacji ACR w porównaniu do pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 8). Efekt leczenia był podobny u wszystkich chorych, niezależnie od wykrycia u nich lub nie czynnika reumatoidalnego oraz ich wieku, płci, powierzchni ciała, rasy, liczby wcześniejszych cykli leczenia lub stanu choroby.

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

Tabela 8 Porównanie odpowiedzi według kryteriów ACR po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach klinicznych (populacja ITT)

	Odpowiedź według kryteriów ACR	Placebo+MTX	Rytuksymab+MTX
Badanie 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51 %) ¹
	ACR50	11 (5%)	80 (27 %) ¹
	ACR70	3 (1%)	37 (12 %) ¹
Badanie 2		N= 143	N= 185
	ACR20	45 (31%)	96 (52 %) ²
	ACR50	19 (13%)	61 (33 %) ²
	ACR70	6 (4%)	28 (15 %) ²
Badanie 3		N= 40	N= 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70 %) ³
	ACR50	5 (13%)	17 (43 %) ³

	Odpowiedź według kryteriów ACR	Placebo+MTX	Rytuksymab+MTX
	ACR70	2 (5%)	9 (23 %) ³

¹ p ≤ 0,0001; ² p ≤ 0,001; ³ p < 0,05

MTX - Metotreksat

W badaniu 3 uzyskano odpowiedź według kryterium ACR20 u 65 % pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii wobec 38 % pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (p=0,025).

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono istotnie większą redukcję punktacji oceny aktywności choroby (DAS28) niż u pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (średnia zmiana punktacji DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej, odpowiednio: -1,9 wobec -0,4, p<0,0001). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według skali EULAR (Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi) niż pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 10).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu 1, prowadzonym u chorych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej inhibitorów TNF, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie na podstawie zmiany w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa oraz jego składowych, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 56 tygodniach u chorych przydzielonych na początku badania do grupy przyjmującej rytuksymab/metotreksat wykazano znamienne mniejszą progresję zmian radiologicznych w porównaniu do chorych przydzielonych do grupy przyjmującej tylko metotreksat. 81 % chorych przydzielonych na początku badania do grupy przyjmującej tylko metotreksat, otrzymało pomocniczo również rytuksymab w okresie między 16-24 tygodniem lub w fazie otwartej badania przed 56 tygodniem. Ponadto u większego odsetka chorych przydzielonych na początku badania do grupy otrzymującej rytuksymab/metotreksat wykazano brak progresji w zakresie nadżerek w okresie 56 tygodni (Tabela 9).

Tabela 9 Średnie zmiany w ocenie radiologicznej po 56 tygodniach w badaniu 1

	Placebo+MTX	Rytuksymab +MTX 2 × 1g
Badanie 1	(n = 184)	(n = 273)
Całkowita skala Sharpa	2,31	1,00 p=0,0046
Skala oceny nadżerek	1,32	0,59 p=0,0114
Skala oceny zwężenia szpar stawowych	0,99	0,41 p=0,0006
Odsetek pacjentów, u których wykazano brak progresji w zakresie nadżerek po 56 tygodniach	52%	61% p=0,0494

Wyniki pod względem jakości życia

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono istotne zmniejszenie wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI), zmęczenia (FACIT-F) (Tabela 10) oraz poprawę domeny zarówno zdrowia fizycznego, jak i psychicznego skali SF-36 w stosunku do pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii (odpowiednio: wskaźnik fizyczny skali SF-36: 5,8 wobec 0,9; wskaźnik psychiczny skali SF-36: 4,7 wobec 1,3, badanie 1).

Tabela 10 Wyniki pod względem aktywności choroby i jakości życia po 24 tygodniach w badaniu 1

Odpowiedź po 24 tygodniach: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	Placebo+MTX ¹ N= 201 średnia (SD)	Rytuksymab+MTX ¹ N= 298 średnia (SD) – zmiana	Poziom istotności
---	--	--	-------------------

Dobra/umiarkowana odpowiedź wg skali EULAR	22%	65%	
HAQ ²	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F ³	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	<0,0001

¹ MTX, ² Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (HAQ), ³ Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (FACIT-F)

We wszystkich trzech badaniach po 24 tygodniach odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem, u których stwierdzono istotną klinicznie poprawę wg skali HAQ-DI (określaną jako spadek całkowitej punktacji indywidualnej o > 0,25), był wyższy niż odpowiedni odsetek pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii.

Badania laboratoryjne

W badaniach klinicznych wynik dodatni badania na obecność HACA stwierdzono ogółem po leczeniu produktem MabThera u 96/1039 (9,2 %) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Pojawienie się HACA nie wiązało się z pogorszeniem stanu klinicznego ani z podwyższeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z kolejnymi infuzjami u tych pacjentów. Obecność HACA może prowadzić do nasilenia reakcji związanych z wlewem lub alergicznych podczas drugiego lub kolejnego wlewu. W jednym przypadku HACA odnotowano niepowodzenie w zakresie deplecji limfocytów B po kolejnym cyklu leczenia.

U 675 pacjentów objętych badaniami klinicznymi obserwowano następujące zmiany statusu obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) po zastosowaniu rytuksymabu w porównaniu do stanu przed jego zastosowaniem: u 26 % wynik oznaczenia ANA uległ zmianie z ujemnego na dodatni, a u 32 % wynik ten uległ zmianie z dodatniego na ujemny. Nie stwierdzono żadnych nowych przypadków chorób autoimmunologicznych.

U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia obecności czynnika reumatoidalnego (RF) obserwowano we wszystkich trzech badaniach znaczny spadek stężenia tego czynnika po leczeniu rytuksymabem (zakres: 45–64 %).

U 143/950 (15 %) pacjentów wystąpiła hiperurykemia (stopnia 3. i 4.), w większości przypadków po infuzji w dniach 1. i(lub) 15. Nie wiązała się z jakimikolwiek objawami klinicznymi i u żadnego z pacjentów nie stwierdzono objawów choroby nerek.

Po leczeniu produktem MabThera całkowite stężenie immunoglobulin w osoczu, całkowita liczba limfocytów i liczba białych krwinek na ogół utrzymywały się w normie, z wyjątkiem przemijającego zmniejszenia liczby białych krwinek w ciągu pierwszych czterech tygodni od zakończenia leczenia. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów miana swoistych antygenowo przeciwciał Ig G przeciw śwince, różyczce, ospie wietrznej, toksoidowi tężcowemu, grypie i dwoince zapalenia płuc utrzymywały się na stabilnym poziomie w ciągu 24 tygodni od podania produktu MabThera.

Stosowanie powtarzanych cykli leczenia

Po zakończeniu 24-tygodniowej, porównawczej części badania prowadzonej w sposób podwójnie ślepy pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długotrwałego badania obserwacyjnego. Otrzymywali oni wówczas kolejne cykle leczenia produktem MabThera w miarę potrzeby, zgodnie z oceną aktywności choroby przez lekarza prowadzącego, niezależnie od liczby limfocytów B we krwi obwodowej. Odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami terapii były zmienne, przy czym większość pacjentów otrzymała dodatkowy cykl leczenia po upływie 6–12 miesięcy od poprzedniego. Niektórzy pacjenci wymagali ponownego leczenia nawet jeszcze rzadziej. Odpowiedź na kontynuację leczenia była co najmniej tego samego rzędu, jak po początkowym cyklu leczenia, czego dowodem były zmiany punktacji wg skali DAS28 w stosunku do wartości wyjściowej. Średnia zmiana punktacji wg skali DAS28 w stosunku do wartości wyjściowej: po pierwszym cyklu: -2,18, po drugim cyklu: -2,75.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chłoniaki nieziarnicze

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki rytuksymabu mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m²), ustalono że typowe populacyjne wartości nieswoistego klirensu (CL₁), swoistego klirensu (CL₂) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V₁) wynosiły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji rytuksymabu wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL₂ dla rytuksymabu u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19-pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL₂. Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzyosobniczej pod względem CL₂ nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V₁ zmieniała się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V₁ (27,1 % oraz 19,0 %), wynikająca odpowiednio z różnych wartości powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m²) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę rytuksymabu. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki rytuksymabu w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

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

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

Profil farmakokinetyczny rytuksymabu przy podawaniu 375 mg/m² w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii rytuksymabem.

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dwóch podaniach rytuksymabu w postaci infuzji dożylnych w dawce 1000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy okres półtrwania wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił 0,23 l/dobę (zakres: 0,091–0,67 l/dobę), a średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,6 l (zakres: 1,7–7,51 l). Podobne wartości średnie klirensu układowego i okresu półtrwania, odpowiednio 0,26 l/dobę i 20,4 dni, uzyskano w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji, przeprowadzonej z użyciem tych samych danych. W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji stwierdzono również, że najistotniejszymi współzmiennymi wyjaśniającymi zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych są powierzchnia ciała i płeć. Po korekcje niwelującej różnicę powierzchni ciała u pacjentów płci męskiej stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie uznano jednak, aby

różnice właściwości farmakokinetycznych związane z płcią były istotne klinicznie, w związku z czym nie są konieczne zależne od płci korekty dawkowania. Po dożylnym podaniu rytuksymabu w dawkach 500 i 1000 mg dwukrotnie w odstępie dwóch tygodni średnie wartości C_{max} wynosiły 183 mg/ml (zakres: 81,8–279 mg/ml) i 370 mg/ml (212 - 637 mg/ml), a średnie okresy półtrwania wynosiły odpowiednio 17,9 dnia (zakres: 12,3–31,3 dnia) i 19,7 dnia (zakres: 12,3–34,6 dnia). Nie są dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek. Nie są również dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u osób poddawanych licznym cyklom leczenia. Parametry farmakokinetyczne (PF) w populacji osób, które nie odpowiadały wystarczająco na zastosowanie leków z grupy antagonistów TNF, u których stosowano taki sam schemat dawkowania (2 x 1000 mg, dożylnie, w odstępach 2 tygodni), były podobne, przy czym średnie maksymalne stężenie w surowicy wyniosło 369 mg/ml, a średni końcowy okres półtrwania wyniósł 19,2 dnia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu, ani badań w celu określenia jego wpływu na płodność samców i samic. Nie przeprowadzano standardowych testów w celu badania właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Jednakże, biorąc pod uwagę charakter cząsteczki leku, jest mało prawdopodobne, aby rytuksymab wykazywał możliwość działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Polisorbat 80
Sodu chlorek
Wodorotlenek sodu
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy

Przygotowany do infuzji roztwór produktu MabThera zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie 12 godzin w temperaturze pokojowej.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, zawierające 100 mg rytuksymabu w 10 ml roztworu. Opakowanie zawiera 2 fiolki.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Wymaganą objętość produktu MabThera należy pobrać z fiolki z zachowaniem zasad aseptyki i rozpuścić do obliczonego stężenia wynoszącego 1 do 4 mg/ml rytuksymabu w jałowym, pozbawionym pirogenów pojemniku do przetoczeń, w roztworze do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu lub w roztworze do wstrzykiwań 5 % D-glukozy w wodzie. W celu wymieszania roztworu, należy delikatnie obracać pojemnikiem, aby uniknąć spienienia zawartości. Należy zapewnić jałowość przygotowanego roztworu. Należy przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ produkt nie zawiera konserwantów przeciwdrobnoustrojowych, ani substancji bakteriostatycznych. Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera strąków i czy nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

EU/1/98/067/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 500 mg (10 mg/ml) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rytuksymab znajdujący się w roztworze ma stężenie 10 mg/ml.

Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 500 mg rytuksymabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

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

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z produktem MabThera.

Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

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

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

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

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Dawkowanie

Chłoniaki nieziarnicze

Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała na cykl, przez w sumie nie więcej niż 8 cykli.

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

Monoterapia/ Leczenie podtrzymujące

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z produktem MabThera, wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym z składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera

w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Konieczne są regularne kontrole aktywności choroby. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności kolejnych cykli terapii lekiem MabThera. W małych kohortach obserwacyjnych liczących około 600 pacjentów z udowodnioną nadal trwającą aktywnością choroby pacjenci otrzymywali 2-5 kolejnych cykli leczenia 6-12 miesięcy po pierwszym cyklu (patrz punkt 4.8 i 5.1).

U niektórych pacjentów po pierwszym cyklu leczenia produktem MabThera powstają ludzkie przeciwciała przeciwchimeryczne (HACA)(patrz punkt 5.1). Obecność HACA może być związana z nasileniem reakcji związanych z wlewem lub reakcji alergicznych po drugim lub kolejnym wlewie. Ponadto w jednym przypadku HACA, zaobserwowano niepowodzenie w zakresie deplecji limfocytów B po kolejnym cyklu leczenia. Dlatego należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka przed podaniem kolejnego cyklu produktu MabThera. Kolejny cykl może być zastosowany nie wcześniej niż 16 tygodni po poprzedzającym.

W trakcie stosowania produktu MabThera można kontynuować podstawowe leczenie glikokortykoidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami przeciwbólowymi.

Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów powinni otrzymać dożylnie metyloprednizolon w dawce 100 mg 30 minut przed podaniem produktu MabThera, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją (patrz Sposób podawania).

Pierwsza infuzja każdego cyklu leczenia

Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach można ją zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

Druga infuzja każdego cyklu leczenia

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać w infuzji z początkową szybkością 100 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u dzieci

MabThera nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży z powodu braku danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Metoda podania

Należy rozważyć premedykację glikokortykoidami, jeśli produkt MabThera nie jest podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym glikokortykoidy w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową.

Przed każdą infuzją produktu MabThera należy zastosować premedykację, polegającą na podaniu leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamol i difenhydramina.

Pierwsze podanie

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

Kolejne podania

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

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

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

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

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub na białka mysie.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub na białka mysie.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu MabThera może być związane ze wzrostem ryzyka występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjenci muszą być regularnie monitorowani, w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzane są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

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

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

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

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

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

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

Działania niepożądane związane z infuzją, łącznie z zespołem uwalniania cytokin (patrz punkt 4.8) z towarzyszącym niedociśnieniem i skurczem oskrzeli, były obserwowane u 10 % pacjentów leczonych

produktem MabThera. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylną infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

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

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

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej lub zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków lub zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

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

Podczas stosowania produktu MabThera w monoterapii należy rozważyć okresową kontrolę morfologii krwi, w tym liczby płytek. W trakcie leczenia produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub CVP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizolon) należy przeprowadzać kontrolę morfologii krwi, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

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

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

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie powinni zostać poddani ścisłej obserwacji w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, jeśli produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć wykonanie badań profilaktycznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera. Nosiciele wirusa HBV oraz pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie powinni zostać poddani ścisłej

obserwacji w kierunku objawów klinicznych i laboratoryjnych aktywnego zakażenia wirusem HBV podczas i kilka miesięcy po zakończeniu terapii produktem MabThera.

Po wprowadzeniu produktu MabThera na rynek stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL (patrz punkt 4.8). Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub przy przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

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

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

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reakcje związane z infuzją

Leczenie produktem MabThera wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i(lub) innych mediatorów chemicznych. Częstość występowania i ciężkość tego typu zdarzeń udawało się znacznie zmniejszyć poprzez zastosowanie premedykacji dożylnie podawanym glikokortykoidem (patrz punkt 4.8).

Większość zgłaszanych zdarzeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany. Odsetek pacjentów, u których one występowały, zmniejszał się wraz z liczbą kolejnych infuzji. Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50 % (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.).

Po dożylnym podaniu produktów białkowych, w tym produktu MabThera, obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Obecność HACA może prowadzić do nasilenia reakcji związanych z wlewem lub alergicznych podczas drugiego lub kolejnego wlewu (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych ciężkie reakcje niepożądane wystąpiły w trakcie infuzji u 10/990 (1 %) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy otrzymywali pierwszą infuzję produktu MabThera w jakiegokolwiek dawce (patrz punkt 4.8).

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U leczonych produktem MabThera pacjentów obserwowano zmianę wcześniej istniejącej choroby niedokrwiennej serca w postać jawną, np. dławicę piersiową, jak również występowanie migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia

produktem MabThera u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania leku tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji produktu MabThera może występować niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania leków obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją produktu MabThera.

Zakażenia

Podczas leczenia produktem MabThera może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym ciężkich (patrz punkt 4.8). Leku nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne patrz punkt 4.3) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z hipogammaglobulinemią lub osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.8).

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

U pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, w tym także reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem MabThera, zaobserwowano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Byli to pacjenci obarczeni wieloma czynnikami ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii włączając w to chorobę podstawową oraz długotrwałe leczenie immunosupresyjne i chemioterapię.

U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi obserwowano bardzo rzadkie przypadki reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (patrz chłoniaki nieziarnicze).

Immunizacja

Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu MabThera i powinni postępować zgodnie z miejscowymi/ krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych przeciw chorobom zakaźnym. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem produktu MabThera.

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

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

Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią MabThera stosowana przez ponad rok, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.

Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs

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

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

Nowotwory

Leki immunomodulujące mogą nasilać ryzyko nowotworzenia. Opierając się o ograniczone doświadczenie użycia leku MabThera w reumatoidalnym zapaleniu stawów (patrz punkt 4.8) nie można wykluczyć prawdopodobnego ryzyka rozwoju nowotworu łitego, chociaż dotychczasowe dane nie potwierdzają zwiększonego ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

W małej kohorcie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów 280 pacjentów otrzymywało terapię następczą innymi lekami z grupy DMARDs, z czego 185 pacjentów otrzymywało biologiczne DMARD po terapii lekiem MabThera. Częstość występowania klinicznie istotnych infekcji w grupie otrzymującej produkt MabThera wynosiła 6,99 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 5,49 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD po terapii produktem MabThera.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

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

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

Badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny przeprowadzone na małpach cynomolgus nie wykazały oznak działania embriotoksycznego produktu. Zauważono, że u noworodków matek otrzymujących produkt MabThera stwierdza się obniżoną liczebność populacji limfocytów B w fazie pourodzeniowej.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy rytuksymab jest wydzielany do mleka matki. Jednakże, ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki są wydzielane do mleka, a rytuksymab wykrywano w mleku małą w okresie laktacji, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem MabThera oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu MabThera na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych nie wskazują, aby taki wpływ był prawdopodobny.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

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

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

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

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w tabelach poniżej. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). Działanie niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań porejestacyjnych, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „nieokreślone”.

Tabela 1 Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Nieokreślone
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		poważne infekcje wirusowe ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość plastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia	późna neutropenia ³ , prześciowe podwyższenie poziomu IgM w surowicy ³
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		zespół lizy guza ⁴ , zespół uwolnienia cytokin ⁴ , choroba posurowicza, anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia		
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Nieokreślone
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku	neuropatia nerwów czaszkowych, neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzewego ⁵ , utrata innych zmysłów ⁵
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek		ciężka utrata widzenia ⁵
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha		utrata słuchu ⁵
Zaburzenia serca		+zawał serca ⁴ⁱ⁶ , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia sercowe	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	niewydolność serca ⁴ⁱ⁶ , ciężkie zdarzenia sercowe ⁴ⁱ⁶
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie		zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁴ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	niewydolność oddechowa ⁴ , nacieki płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha	perforacja żołądka lub jelit ⁷

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Nieokreślone
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, ⁺ łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, ⁺ choroby skóry		poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁷
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek ⁴
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, ⁺ zmęczenie, ⁺ dreszcze, ⁺ niewydolność wielonarządowa ⁴	ból w miejscu wkłucia	
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG			

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

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

² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”.

³ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”.

⁴ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko.

⁵ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera.

⁶ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoxycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem.

⁷ w tym przypadki zakończone zgonem.

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

Działania niepożądane związane z wlewem

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności,

pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12 % przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zdarzenia sercowe (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1 % pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem MabThera (lub zawierającym produkt MabThera).

Zakażenia

Produkt MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80 % pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów. W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4 % pacjentów leczonych produktem MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia wątroby typu C. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2 % w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0 % w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu rytuksymabu obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2 %, niedokrwistość u 1,1 %, a małopłytkowość u 1,7 % pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5 % wobec 2 %, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10 % wobec 4 %, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1 %, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88 % wobec CHOP 79 %, R-FC 23 % wobec FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % wobec CVP 14 %; R-CHOP 97 % wobec CHOP 88 %, R-FC 30 % wobec FC 19 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3 % wobec FC 1 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią, a neutropenia nie utrzymywała się dłużej u pacjentów leczonych produktem MabThera. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu

MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83 % wobec FC 71 %). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11 % pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9 % pacjentów w grupie FC.

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

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

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

Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące produktem MabThera, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie MabThera. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w

grupie otrzymującej produkt MabThera utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60 % w grupie otrzymującej produkt MabThera przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36 % po 2 latach).

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci z dużą masą guza

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

Kolejne cykle monoterapii

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

Subpopulacje pacjentów - produkt MabThera w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 r.ż.)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia była wyższa u pacjentów starszych niż młodszych (<65 r.ż.), u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Doświadczenia dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów

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

W trzech badaniach kontrolowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (jedno badanie III fazy i dwa badania II fazy) badano skuteczność kliniczną produktu MabThera w terapii skojarzonej z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Ponad 1000 pacjentów uczestniczących w tych badaniach otrzymało co najmniej jeden cykl leczenia i podlegało dalszej obserwacji klinicznej w okresie trwającym od 6 miesięcy do ponad 3 lat; prawie 600 pacjentów w trakcie okresu obserwacji otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia.

Pacjenci otrzymywali 2x1000 mg produktu MabThera w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10–25 mg/tydzień). Podanie wlewów dożylnych produktu MabThera było poprzedzone podaniem 100 mg metylprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni. W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły z częstością co najmniej o 2 % większą w porównaniu z grupą kontrolną oraz częściej w grupie otrzymującej co najmniej jeden wlew produktu MabThera w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (III faza badań) lub całą populacją uczestniczącą w badaniach fazy II. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo częste ($\geq 1/10$) i częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanym w badaniach II i III fazy po podaniu dawki 2x1000 mg produktu MabThera były ostre reakcje związane z wlewem dożylnym. Występowały one u 15 % pacjentów po pierwszym wlewie rytuksymabu i u 5 % pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Po drugim wlewie częstość ich występowania zmniejszyła się do 2 %, zarówno w grupie otrzymującej rytuksymab, jak i placebo. Informacje dotyczące bezpieczeństwa zebrane podczas badań po wprowadzeniu do obrotu potwierdzają profil bezpieczeństwa (profil występowania zdarzeń niepożądanych) obserwowany w badaniach klinicznych z produktem MabThera (patrz punkt 4.4).

Tabela 2 Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera podczas badań klinicznych II i III fazy

	Bardzo często	Często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	jakiegokolwiek zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych	zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia układu immunologicznego	*reakcje związane z wlewem dożylnym (mdłości, dreszcze, katar, pokrzywka, uderzenia gorąca), nadciśnienie, wysypka, gorączka, świąd, podrażnienie gardła i niedociśnienie		*reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia	
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, migrena	
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów	
* Reakcje, które wystąpiły w ciągu 24 godzin po wlewie. Patrz również „Reakcje związane z infuzją” poniżej. Reakcje związane z infuzją mogą wystąpić w wyniku nadwrażliwości i (lub) mechanizmu działania.			

Poniżej wymieniono stany, które były zgłaszane w trakcie badań klinicznych jako zdarzenia niepożądane, jednak występowały z podobną częstością w grupie kontrolnej i badanej: infekcje dolnych dróg oddechowych/zapalenie płuc, ból w nadbrzuszu, kurcze mięśniowe, zmęczenie.

Wielokrotne cykle leczenia

Ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania wielokrotnych cykli leczenia pokazują podobną charakterystykę zdarzeń niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Jednakże nie można wykluczyć zaostrzenia reakcji związanych z wlewem lub reakcji alergicznych i niepowodzenia w zakresie deplecji limfocytów B podczas kolejnej kuracji u pacjentów z HACA. Częstość występowania ostrych reakcji związanych z infuzją po kolejnych cyklach leczenia była na ogół niższa niż stwierdzana po pierwszej infuzji produktu MabThera.

Reakcje związane z infuzją

Objawy sugerujące ostrą reakcję związaną z infuzją (np. świąd, gorączka, pokrzywka/wysypka, dreszcze, stan gorączkowy, sztywność mięśniowa, kichanie, obrzęk naczynioworuchowy, podrażnienie gardła, kaszel i skurcz oskrzeli z równoczesnym niedociśnieniem lub nadciśnieniem, lub bez) obserwowano u 79/540 (15 %) pacjentów po pierwszym podaniu produktu MabThera. W badaniu porównującym stosowanie leku ze skutkami stosowania schematu podawania glikokortykoidów zdarzenia te obserwowano u 5/149 (3 %) pacjentów po pierwszym wlewie placebo podawanego zamiast rytuksymabu oraz u 42/192 (22 %) pacjentów, którzy otrzymali pierwszy wlew rytuksymabu w dawce 1000 mg. Częstość występowania i ciężkość tych zdarzeń udawało się istotnie obniżyć poprzez zastosowanie dożylnej premedykacji glikokortykoidem. Ostra reakcja związana z infuzją wystąpiła u 18/65 (28 %) pacjentów, którzy otrzymywali rytuksymab w dawce 1000 mg bez premedykacji glikokortykoidami, wobec 24/127 (19 %) pacjentów, którzy zostali poddani tego typu premedykacji drogą dożylną.

Zakażenia

Przybliżona częstość występowania zakażeń u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 0,9 na pacjento-rok. Zakażenia obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń istotnych klinicznie, z których część prowadziła do zgonu, u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 0,05 na pacjento-rok.

W związku ze stosowaniem produktu MabThera w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń. We wszystkich zgłoszonych przypadkach występowały liczne czynniki ryzyka wystąpienia PML, w tym choroba podstawowa i (lub) długotrwałe leczenie immunosupresyjne lub chemioterapia.

Nowotwory złośliwe

Ograniczone dane kliniczne w tym dotyczące powtórnych terapii nie pozwalają ocenić występowania choroby nowotworowej po ekspozycji na rytuksymab, jednakże nie wykazują one wzrostu ryzyka. Długoterminowe obserwacje bezpieczeństwa są w toku.

Układ sercowo-naczyniowy

Zdarzenia ze strony serca obserwowane były u 11 % pacjentów w badaniach klinicznych z użyciem leku MabThera. W badaniach kontrolowanych placebo ilość poważnych zdarzeń ze strony serca była porównywalna (2 %)

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem ludzi nie stwierdzono przedawkowania leku. Jednakże w kontrolowanych badaniach klinicznych nie stosowano leku w pojedynczych dawkach większych niż 1000 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02

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

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

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

Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, odnowa limfocytów B rozpoczynała się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych pomiędzy 9 a 12 miesiącem od zakończenia leczenia. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem.

Doświadczenia kliniczne u chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Monoterapia

Leczenie początkowe, 4 dawki podawane w odstępach tygodniowych

W badaniu głównym 166 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym otrzymywało produkt MabThera w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania klinicznego (ITT) wynosił 48 % (CI₉₅ % 41 %-56 %), w tym 6 % odpowiedzi całkowitych (CR) i 42 % odpowiedzi częściowych (PR). Prognozowana mediana czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynosiła 13,0 miesięcy. W analizie podgrup, ORR był wyższy w grupie chorych z chłoniakiem podtypu B, C i D według klasyfikacji IWF, w porównaniu do chorych z chłoniakami podtypu A (58 % w porównaniu do 12 %), wyższy u chorych, u których wymiar największej zmiany wynosił < 5 cm, w porównaniu do chorych ze zmianami o wymiarze > 7 cm (53 % w porównaniu do 38 %), jak również wyższy u chorych wykazujących wrażliwość na chemioterapię po wystąpieniu nawrotu, w porównaniu do chorych wykazujących oporność na chemioterapię (definiowaną jako czas trwania odpowiedzi < 3 miesięcy) po wystąpieniu nawrotu (50 % w porównaniu do 22 %). W grupie pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (ABMT) ORR wyniósł 78 % w porównaniu do 43 % u pacjentów, którzy nie zostali poddani ABMT. Cechy takie jak wiek, płeć, stopień złośliwości chłoniaka, rozpoznanie wstępne, obecność lub brak dużej masy guza, prawidłowa lub podwyższona aktywność LDH, obecność ognisk pozawęzłowych nie miały znaczącego statystycznie wpływu (nieparametryczny test Fishera) na odpowiedź na leczenie produktem MabThera. Statystycznie znaczącą korelację zaobserwowano pomiędzy odsetkiem odpowiedzi, a zajęciem szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 40 % chorych z zajęciem szpiku kostnego w porównaniu do 59 % chorych, u których szpik kostny nie był zajęty (p = 0,0186). Obserwacja ta nie została jednak poparta przez krokową analizę logistyczną regresji, w której następujące czynniki zostały zidentyfikowane jako czynniki prognostyczne: typ histologiczny, ekspresja bcl-2 w badaniu wyjściowym, oporność na stosowaną ostatnio chemioterapię oraz duża masa guza.

Leczenie początkowe, 8 dawek podawanych w odstępach tygodniowych

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

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

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

Ponowne leczenie, 4 dawki podawane co tydzień

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

Leczenie pierwszorazowe w skojarzeniu z chemioterapią

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

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

Wyniki trzech innych randomizowanych badań z użyciem produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią inną niż schemat CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) wykazały istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie i czasowo-zależnych parametrów, takich jak przeżycie całkowite. Kluczowe wyniki uzyskane we wszystkich czterech badaniach podsumowano w tabeli 3.

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

Badanie	Leczenie, n	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, miesiące	Odsetek przeżycia całkowitego, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 miesiące 71,1 80,9 $p = 0,029$

Badanie	Leczenie, n	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, miesiące	Odsetek przeżycia całkowitego, %
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 lat Nie osiągnięta p < 0,001	18 miesięcy 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28,8 Nie osiągnięta p < 0,0001	48 miesięcy 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 Nie osiągnięta p < 0,0001	42 miesięcy 84 91 p = 0,029

EFS - czas wolny od zdarzeń

TTP – czas do progresji choroby lub zgonu

PFS – czas wolny od progresji

TTF – czas do niepowodzenia leczenia

Odsetek OS – odsetek przeżycia w czasie analizy

Leczenie podtrzymujące

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

Końcowa analiza skuteczności objęła wszystkich chorych randomizowanych w obu etapach badania. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 31 miesięcy dla chorych randomizowanych do fazy leczenia indukcyjnego, zastosowanie schematu R-CHOP spowodowało znamienne poprawę wyników u chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarnicze chłoniaki grudkowe, w porównaniu do leczenia wg schematu CHOP (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Faza leczenia indukcyjnego: przegląd wyników dotyczących skuteczności schematu CHOP w porównaniu do R-CHOP (mediana czasu obserwacji 31 miesiące)

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

¹⁾ Szacowanie na podstawie ilorazów ryzyka

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

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

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

Tabela 5 Faza leczenia podtrzymującego: przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego produktem MabThera w porównaniu do obserwacji (mediana czasu obserwacji 28 miesięcy)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	Obserwacja (N = 167)	MabThera (N = 167)	wartość p test log-rank	
<i>Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</i>	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
<i>Czas przeżycia całkowitego</i>	NR	NR	0,0039	56 %
<i>Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju</i>	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
<i>Czas wolny od choroby^a</i>	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analizy podgrup				
<i>PFS</i>				
<i>CHOP</i>	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
<i>R-CHOP</i>	22,1	51,9	0,0071	46 %
<i>CR</i>	14,3	52,8	0,0008	64 %
<i>PR</i>	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
<i>OS</i>				
<i>CHOP</i>	NR	NR	0,0348	55 %
<i>R-CHOP</i>	NR	NR	0,0482	56 %

NR (ang. not reached): nie osiągnięty; ^a: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

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

CHOP, jak i u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu R-CHOP, aczkolwiek wymagany jest dłuższy okres obserwacji w celu potwierdzenia tej obserwacji.

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

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

Końcowa analiza skuteczności leczenia obejmowała wszystkich włączonych do badania chorych (197 chorych otrzymujących CHOP, 202 otrzymujących R-CHOP), a mediana czasu obserwacji wynosiła 31 miesięcy. Obie badane grupy były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych cech oraz stopnia zaawansowania choroby. W końcowej analizie potwierdzono, że zastosowanie schematu R-CHOP było związane z istotnym klinicznie i znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (pierwszorzędowy parametr skuteczności; za zdarzenie uznawano zgon, nawrót lub progresję chłoniaka, lub konieczność zastosowania nowego sposobu leczenia przeciwnowotworowego) ($p = 0,0001$). Szacunkowa analiza Kaplana-Meier'a mediany przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 35 miesięcy w ramieniu R-CHOP w porównaniu do 13 miesięcy w grupie chorych poddawanych chemioterapii wg programu CHOP, co odpowiada redukcji ryzyka o 41 %. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 68,2 % w grupie chorych otrzymujących R-CHOP w porównaniu do 57,4 % w grupie chorych leczonych CHOP. W kolejnej analizie czasu przeżycia całkowitego, przeprowadzonej po czasie obserwacji trwającym 60 miesięcy, potwierdzono korzyść z zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP ($p = 0,0071$), wyrażoną jako redukcja ryzyka o 32 %.

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Przewlekła białaczka limfocytowa

W dwóch otwartych randomizowanych badaniach 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL i 552 chorych na PBL opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii FC (fludarabina 25 mg/m², cyclophosphamid 250 mg/m², w dniach 1-3) podawanej co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli lub do grupy otrzymującej produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FC (R-FC). Produkt MabThera podawany był w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii a następnie w dawce 500 mg/m² w 1. dniu każdego następnego cyklu terapii. Pacjenci nie byli zakwalifikowani do badania dotyczącego PBL u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem

choroby, jeśli wcześniej byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi lub jeśli wystąpiła u nich oporność (zdefiniowana jako brak uzyskania częściowej remisji po upływie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakikolwiek analog nukleozydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 6a i Tabela 6b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 7). W pierwszym badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy - mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 40 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 32 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p < 0.0001$, log-rank test). W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC ($p=0.0427$, log-rank test), aczkolwiek wymagany jest dłuższy okres obserwacji w celu potwierdzenia tej obserwacji. Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach.

Tabela 6a Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus
FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 20,7 miesięcy)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=407)	R-FC (N=403)	wartość p test log-rank	
<i>Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</i>	32,2	39,8	<0,0001	44 %
<i>Czas przeżycia całkowitego</i>	NR	NR	0,0427	36 %
<i>Czas przeżycia wolny od objawów</i>	31,1	39,8	<0,0001	45 %
<i>Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)</i>	72,7%	86,1%	<0,0001	n.a.
<i>Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)</i>	17,2%	36,0%	<0,0001	n.a.
<i>Czas trwania odpowiedzi*</i>	34,7	40,2	0,0040	39 %
<i>Czas wolny od choroby**(DFS)</i>	NR.	NR	0,7882	7 %
<i>Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju</i>	NR.	NR	0,0052	35 %

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

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR; NR: (ang. not reached): nie osiągnięty; n.a.: (ang. not applicable): nie dotyczy

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

Tabela 6b Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Przeżycie wolne od progresji wg klasyfikacji Bineta (populacja ITT)

Przeżycie wolne od progresji	Liczba pacjentów		Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p (test Walda, bez korekty)
	FC	R-FC		
<i>Binet A</i>	22	18	0,13 (0,03; 0,61)	0,0093
<i>Binet B</i>	257	259	0,45 (0,32; 0,63)	<0,0001
<i>Binet C</i>	126	125	0,88 (0,58; 1,33)	0,5406

CI: Przedział ufności

W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 30,6 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 20,6 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p = 0.0002$, log-rank test). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach. W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC w porównaniu do schematu FC.

Tabela 7 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytowa opornych na leczenie lub z nawrotem choroby - przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 25,3 miesiąca)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=407)	R-FC (N=403)	wartość p test log-rank	
<i>Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</i>	20,62	30,6	0,0021	35 %
<i>Czas przeżycia całkowitego</i>	51,9	NR	0,2874	17 %
<i>Czas przeżycia wolny od objawów</i>	19,3	28,7	0,0002	36 %
<i>Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)</i>	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
<i>Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)</i>	13%	24,3%	0,0007	n.a.
<i>Czas trwania odpowiedzi*</i>	27,6	39,6	0,0252	31 %
<i>Czas wolny od choroby**(DFS)</i>	42,2.	39,6	0,8842	-6 %
<i>Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju</i>	34,2.	NR	0,0024	35 %

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

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

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

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

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

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

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

Doświadczenie kliniczne u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu MabThera w celu złagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów wykazano w trzech randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie ślepych badaniach wieloośrodkowych.

Badanie 1 było podwójnie ślepym, porównawczym badaniem obejmującym 517 pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na podanie jednego lub więcej inhibitorów TNF lub u

których stwierdzono brak tolerancji na tego typu leczenie. Osoby kwalifikowane do próby chorowały co najmniej 6 miesięcy na ciężkie, aktywne reumatoidalne zapalenie stawów rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR (ang. American College of Rheumatology): liczba obrzękniętych stawów (SJC)(8 (66 stawów)), liczba bolesnych stawów (TJC)(8 (68 stawów)), podwyższenie CRP lub OB.

Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Pacjenci otrzymywali po dwie infuzje dożylnie produktu MabThera w dawce 1000 mg. Każda z tych infuzji była wykonywana po dożylniej infuzji metyloprednizonu w dawce 100 mg. Były podawane w odstępach 15 dni. Wszyscy pacjenci otrzymywali równocześnie doustnie metotreksat (w dawce 10–25 mg/tydzień) i doustnie prednizon w dawce 60 mg w okresie od 2 do 7 dnia oraz 30 mg w okresie od 8 do 14 dnia po pierwszej infuzji. Po okresie 24 tygodni pacjenci zostali poddani dalszej obserwacji w zakresie długoterminowych punktów końcowych, włączając w to ocenę radiologiczną po 56 tygodniach. W tym okresie czasu 81 % pacjentów z grupy otrzymującej pierwotnie placebo otrzymywało rytuksymab pomiędzy 24 a 56 tygodniem, zgodnie z protokołem przedłużającym obserwację na zasadzie badania otwartego.

Badanie 2 było randomizowanym, podwójnie ślepy, podwójnie zamaskowanym, kontrolowanym, wieloczynnikowym badaniem według schematu 3 x 3, w ramach którego porównywano dwa poziomy dawkowania rytuksymabu podawanego równocześnie z jednym z dwóch schematów podawania kortykosteroidów w infuzji lub bez tych schematów w skojarzeniu z podawanym raz na tydzień metotreksatem u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 1 do 5 innymi DMARD.

Badanie 3 było podwójnie ślepy, podwójnie zamaskowanym, kontrolowanym, badaniem oceniającym stosowanie rytuksymabu w monoterapii oraz w skojarzeniu albo z cyklofosfamidem, albo z metotreksatem u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiedzieli na uprzednie podanie jednego lub kilku leków z grupy DMARD.

We wszystkich trzech badaniach w grupie porównawczej stosowano raz na tydzień metotreksat (w dawce 10–25 mg tygodniowo).

Wyniki pod względem wpływu leku na aktywność choroby

We wszystkich trzech badaniach stosowanie rytuksymabu w dawce 2 x 1000 mg prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, u których udało się uzyskać poprawę o co najmniej 20 % punktacji wg klasyfikacji ACR w porównaniu do pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 8). Efekt leczenia był podobny u wszystkich chorych, niezależnie od wykrycia u nich lub nie czynnika reumatoidalnego oraz ich wieku, płci, powierzchni ciała, rasy, liczby wcześniejszych cykli leczenia lub stanu choroby.

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

Tabela 8 Porównanie odpowiedzi według kryteriów ACR po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach klinicznych (populacja ITT)

	Odpowiedź według kryteriów ACR	Placebo+MTX	Rytuksymab+MTX
Badanie 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51 %) ¹
	ACR50	11 (5%)	80 (27 %) ¹
	ACR70	3 (1%)	37 (12 %) ¹
Badanie 2		N= 143	N= 185
	ACR20	45 (31%)	96 (52 %) ²
	ACR50	19 (13%)	61 (33 %) ²
	ACR70	6 (4%)	28 (15 %) ²
Badanie 3		N= 40	N= 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70 %) ³
	ACR50	5 (13%)	17 (43 %) ³
	ACR70	2 (5%)	9 (23 %) ³

¹ p ≤ 0,0001; ² p ≤ 0,001; ³ p < 0,05

MTX - Metotreksat

W badaniu 3 uzyskano odpowiedź według kryterium ACR20 u 65 % pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii wobec 38 % pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (p=0,025).

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono istotnie większą redukcję punktacji oceny aktywności choroby (DAS28) niż u pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (średnia zmiana punktacji DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej, odpowiednio: -1,9 wobec -0,4, p<0,0001). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według skali EULAR (Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi) niż pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 10).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu 1, prowadzonym u chorych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej inhibitorów TNF, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie na podstawie zmiany w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa oraz jego składowych, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 56 tygodniach u chorych przydzielonych na początku badania do grupy przyjmującej rytuksymab/metotreksat wykazano znamienne mniejszą progresję zmian radiologicznych w porównaniu do chorych przydzielonych do grupy przyjmującej tylko metotreksat. 81 % chorych przydzielonych na początku badania do grupy przyjmującej tylko metotreksat, otrzymało pomocniczo również rytuksymab w okresie między 16-24 tygodniem lub w fazie otwartej badania przed 56 tygodniem. Ponadto u większego odsetka chorych przydzielonych na początku badania do grupy otrzymującej rytuksymab/metotreksat wykazano brak progresji w zakresie nadżerek w okresie 56 tygodni (Tabela 9).

Tabela 9 Średnie zmiany w ocenie radiologicznej po 56 tygodniach w badaniu 1

	Placebo+MTX	Rytuksymab +MTX 2 × 1g
Badanie 1	(n = 184)	(n = 273)
Całkowita skala Sharpa	2,31	1,00 p=0,0046
Skala oceny nadżerek	1,32	0,59 p=0,0114
Skala oceny zwężenia szpar stawowych	0,99	0,41 p=0,0006
Odsetek pacjentów, u których wykazano brak progresji w zakresie nadżerek po 56 tygodniach	52%	61% p=0,0494

Wyniki pod względem jakości życia

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono istotne zmniejszenie wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI), zmęczenia (FACIT-F) (Tabela 10) oraz poprawę domeny zarówno zdrowia fizycznego, jak i psychicznego skali SF-36 w stosunku do pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii (odpowiednio: wskaźnik fizyczny skali SF-36: 5,8 wobec 0,9; wskaźnik psychiczny skali SF-36: 4,7 wobec 1,3, badanie 1).

Tabela 10 Wyniki pod względem aktywności choroby i jakości życia po 24 tygodniach w badaniu 1

Odpowiedź po 24 tygodniach: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	Placebo+MTX ¹ N= 201 średnia (SD)	Rytuksymab+MTX ¹ N= 298 średnia (SD) – zmiana	Poziom istotności
Dobra/umiarkowana odpowiedź wg skali EULAR	22 %	65 %	
HAQ ²	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F ³	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	<0,0001

¹ MTX-² Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (HAQ), ³ Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (FACIT-F)

We wszystkich trzech badaniach po 24 tygodniach odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem, u których stwierdzono istotną klinicznie poprawę wg skali HAQ-DI (określaną jako spadek całkowitej punktacji indywidualnej o > 0,25), był wyższy niż odpowiedni odsetek pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii.

Badania laboratoryjne

W badaniach klinicznych wynik dodatni badania na obecność HACA stwierdzono ogółem po leczeniu produktem MabThera u 96/1039 (9,2 %) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Pojawienie się HACA nie wiązało się z pogorszeniem stanu klinicznego ani z podwyższeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z kolejnymi infuzjami u tych pacjentów. Obecność HACA może prowadzić do nasilenia reakcji związanych z wlewem lub alergicznych podczas drugiego lub kolejnego wlewu. W jednym przypadku HACA odnotowano niepowodzenie w zakresie deplecji limfocytów B po kolejnym cyklu leczenia.

U 675 pacjentów objętych badaniami klinicznymi obserwowano następujące zmiany statusu obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) po zastosowaniu rytuksymabu w porównaniu do stanu przed jego zastosowaniem: u 26 % wynik oznaczenia ANA uległ zmianie z ujemnego na dodatni, a u 32 % wynik ten uległ zmianie z dodatniego na ujemny. Nie stwierdzono żadnych nowych przypadków chorób autoimmunologicznych.

U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia obecności czynnika reumatoidalnego (RF) obserwowano we wszystkich trzech badaniach znaczny spadek stężenia tego czynnika po leczeniu rytuksymabem (zakres: 45–64 %).

U 143/950 (15 %) pacjentów wystąpiła hiperurykemia (stopnia 3. i 4.), w większości przypadków po infuzji w dniach 1. i (lub) 15. Nie wiązała się z jakimikolwiek objawami klinicznymi i u żadnego z pacjentów nie stwierdzono objawów choroby nerek.

Po leczeniu produktem MabThera całkowite stężenie immunoglobulin w osoczu, całkowita liczba limfocytów i liczba białych krwinek na ogół utrzymywały się w normie, z wyjątkiem przemijającego zmniejszenia liczby białych krwinek w ciągu pierwszych czterech tygodni od zakończenia leczenia. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów miana swoistych antygenowo przeciwciał Ig G przeciw śwince, różyczce, ospie wietrznej, toksoidowi tężcowemu, grypie i dwoince zapalenia płuc utrzymywały się na stabilnym poziomie w ciągu 24 tygodni od podania produktu MabThera.

Stosowanie powtarzanych cykli leczenia

Po zakończeniu 24-tygodniowej, porównawczej części badania prowadzonej w sposób podwójnie ślepy pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długotrwałego badania obserwacyjnego. Otrzymywali oni wówczas kolejne cykle leczenia produktem MabThera w miarę potrzeby, zgodnie z oceną aktywności choroby przez lekarza prowadzącego, niezależnie od liczby limfocytów B we krwi obwodowej. Odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami terapii były zmienne, przy czym większość pacjentów otrzymała dodatkowy cykl leczenia po upływie 6–12 miesięcy od poprzedniego. Niektórzy pacjenci wymagali ponownego leczenia nawet jeszcze rzadziej. Odpowiedź na kontynuację leczenia była co najmniej tego samego rzędu, jak po początkowym cyklu leczenia, czego dowodem były zmiany punktacji wg skali DAS28 w stosunku do wartości wyjściowej. Średnia zmiana punktacji wg skali DAS28 w stosunku do wartości wyjściowej: po pierwszym cyklu: -2,18, po drugim cyklu: -2,75.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chłoniaki nieziarnicze

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki rytuksymabu mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m²), ustalono że typowe populacyjne wartości nieswoistego klirensu (CL₁), swoistego klirensu (CL₂) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V₁) wynosiły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji rytuksymabu wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL₂ dla rytuksymabu u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19- pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL₂. Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzyosobniczej pod względem CL₂ nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V₁ zmieniała się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V₁ (27,1 % oraz 19,0 %), wynikająca odpowiednio z różnych wartości powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m²) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę rytuksymabu. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki rytuksymabu w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

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

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

Profil farmakokinetyczny rytuksymabu przy podawaniu 375 mg/m² w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii rytuksymabem.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Rytuksymab podawano w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w kolejnych 5 cyklach, w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych na PBL. Średnie C_{max} (N=15) wynosiło

408 µg/ml (zakres: 97-764 µg/ml) po piątym podaniu w dawce 500 mg/m² a mediana czasu połowicznej eliminacji wynosiła 32 dni (zakres: 14 do 62 dni).

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dwóch podaniach rytuksymabu w postaci infuzji dożylniej w dawce 1000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy okres półtrwania wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił 0,23 l/dobę (zakres: 0,091–0,67 l/dobę), a średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,6 l (zakres: 1,7–7,51 l). Podobne wartości średnie klirensu układowego i okresu półtrwania, odpowiednio 0,26 l/dobę i 20,4 dni, uzyskano w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji, przeprowadzonej z użyciem tych samych danych. W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji stwierdzono również, że najistotniejszymi współzmiennymi wyjaśniającymi zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych są powierzchnia ciała i płeć. Po korekcie niwelującej różnicę powierzchni ciała u pacjentów płci męskiej stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie uznano jednak, aby różnice właściwości farmakokinetycznych związane z płcią były istotne klinicznie, w związku z czym nie są konieczne zależne od płci korekty dawkowania. Po dożylnym podaniu rytuksymabu w dawkach 500 i 1000 mg dwukrotnie w odstępie dwóch tygodni średnie wartości C_{max} wynosiły 183 mg/ml (zakres: 81,8–279 mg/ml) i 370 mg/ml (212 - 637 mg/ml), a średnie okresy półtrwania wynosiły odpowiednio 17,9 dnia (zakres: 12,3–31,3 dnia) i 19,7 dnia (zakres: 12,3–34,6 dnia). Nie są dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek. Nie są również dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u osób poddawanych licznym cyklom leczenia. Parametry farmakokinetyczne (PF) w populacji osób, które nie odpowiadały wystarczająco na zastosowanie leków z grupy antagonistów TNF, u których stosowano taki sam schemat dawkowania (2 x 1000 mg, dożylnie, w odstępach 2 tygodni), były podobne, przy czym średnie maksymalne stężenie w surowicy wyniosło 369 mg/ml, a średni końcowy okres półtrwania wyniósł 19,2 dnia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu, ani badań w celu określenia jego wpływu na płodność samców i samic. Nie przeprowadzano standardowych testów w celu badania właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Jednakże, biorąc pod uwagę charakter cząsteczki leku, jest mało prawdopodobne, aby rytuksymab wykazywał możliwość działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Polisorbat 80
Sodu chlorek

Wodorotlenek sodu
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy

Przygotowany do infuzji roztwór produktu MabThera zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie 12 godzin w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek i nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, zawierające 500 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Wymaganą objętość produktu MabThera należy pobrać z fiolki z zachowaniem zasad aseptyki i rozpuścić do obliczonego stężenia wynoszącego 1 do 4 mg/ml rytuksymabu w jałowym, pozbawionym pirogenów pojemniku do przetoczeń, w roztworze do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu lub w roztworze do wstrzykiwań 5 % D-glukozy w wodzie. W celu wymieszania roztworu, należy delikatnie obracać pojemnikiem, aby uniknąć spienienia zawartości. Należy zapewnić jałowość przygotowanego roztworu. Należy przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ produkt nie zawiera konserwantów przeciwdrobnoustrojowych, ani substancji bakteriostatycznych. Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera strąków i czy nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

EU/1/98/067/002

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej(ych)

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
USA

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Lonza Biologics, PLC
Pease International Tradeport
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

• **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie składał coroczne raporty PSUR, chyba że komitet CHMP postanowi inaczej.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia działań i dodatkowych czynności związanych z monitorowaniem wymienionych w Planie Zarządzania Ryzykiem, zgodnie z wersją 3.1 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) przedstawionym w Module 1.8.2. Wniosku Rejestracyjnego oraz jakimikolwiek późniejszymi uaktualnieniami RMP zatwierdzonymi przez CHMP.

Zgodnie z Wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem produktów leczniczych do stosowania u ludzi, zaktualizowany RMP powinien być zgłaszany w tym samym czasie co kolejny Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (PSUR).

Dodatkowo, zaktualizowany RMP powinien być zgłaszany

- Gdy uzyskano nową informację, która może mieć wpływ na aktualne Specyfikacje Bezpieczeństwa, Plan Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii lub czynności mające na celu zmniejszenie ryzyka
- W ciągu 60 dni od osiągnięcia ważnych etapów (dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub zmniejszenia ryzyka)
- Na żądanie EMEA

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Rytuksymab
100 mg / 10 ml

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 10 mg/ml rytuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, polisorbat 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
2 fiolki po 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/98/067/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Rytuksymab

100 mg / 10 ml

iv.

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiolka 10 ml (10 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Rytuksymab
500 mg / 50 ml

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 10 mg/ml rytuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, polisorbat 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka 50 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Rytuksymab

500 mg / 50 ml

iv.

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiolka 50 ml (10 mg/ml)

6. INNE

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO LEK MABTHERA Z POWODU RZS

<u>Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta otrzymującego lek MABTHERA z powodu RZS</u> Niniejsza karta ostrzegawcza dla pacjenta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed leczeniem lekiem MABTHERA i w trakcie leczenia lekiem MABTHERA. - Niniejszą kartę należy pokazywać każdemu lekarzowi prowadzącemu jakiegokolwiek leczenie, nie tylko lekarzowi prowadzącemu leczenie lekiem MABTHERA. Zakażenia Lek MABTHERA może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem MABTHERA - Pacjent nie powinien być leczony lekiem MABTHERA, jeśli występuje u niego czynne zakażenie lub ma poważne problemy z układem odpornościowym. - NALEŻY POINFORMOWAĆ LEKARZA, JEŚLI PRZYJMUJE SIĘ LUB WCZEŚNIEJ PRZYJMOWAŁO LEKI WPŁYWAJĄCE NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY, TAKIE JAK LEKI STOSOWANE W CHEMIOTERAPII, LEKI IMMUNOSUPRESYJNE. W trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem MABTHERA Jeśli pojawią się objawy sugerujące wystąpienie zakażenia, takie jak: gorączka, uporczywy kaszel, utrata masy ciała lub apatia, należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Bardzo rzadko, u niektórych pacjentów przyjmujących lek MABTHERA występowało ciężkie zakażenie mózgu nazywane postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML), które było zakończone śmiercią.	Daty przyjęcia leku MABTHERA Pierwsza dawka: _____ Ostatnio podana dawka: _____ - W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z Ulotką dla Pacjenta. - Należy pamiętać, żeby podczas wizyty u lekarza mieć przy sobie listę wszystkich innych przyjmowanych leków. Nazwisko Pacjenta: _____ Nazwisko Lekarza: _____ Nr telefonu Lekarza: _____ - PONIEWAŻ DZIAŁANIE OBNIŻAJĄCE ODPORNOŚĆ SPOWODOWANE PRZEZ LEK MABTHERA MOŻE TRWAĆ PRZEZ KILKA MIESIĘCY, DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE MOGĄ WYSTĄPIĆ NAWET PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA. DLATEGO NALEŻY PRZECHOWYWAĆ TĘ KARTĘ PRZEZ 24 MIESIĄCE OD CZASU PRZYJĘCIA OSTATECZNEJ DAWKI LEKU MABTHERA.
---	---

Do objawów PML należy utrata pamięci, kłopoty z logicznym myśleniem, trudności w chodzeniu i(lub) utrata wzroku. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.	
--	--

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rytuksymab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera
3. Jak stosować lek MabThera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MabThera
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK MABTHERA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek MabThera zawiera przeciwciała (rytuksymab), czyli jeden z rodzajów białka. Rytuksymab wiąże się z antygenem znajdującym się na powierzchni określonych białych krwinek, limfocytów B. Po związaniu się rytuksymabu z powierzchnią tej komórki powoduje on jej śmierć.

Lek MabThera może być stosowany w leczeniu trzech różnych chorób. Lekarz może przepisać lek MabThera w leczeniu:

a) Chorych na chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nieziarnicze są chorobami układu chłonnego. Limfocyty B są zaangażowane w występowanie niektórych objawów u pacjentów. Lek MabThera może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami zaleconymi przez lekarza w celu spowodowania ustąpienia objawów choroby. Lek MabThera można także zastosować jako leczenie ciągłe (podtrzymujące) przez okres 2 lat u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

b) Przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą postacią białaczek u osób dorosłych. PBL dotyczy konkretnych limfocytów, komórek B, które powstają w szpiku kostnym i rozwijają się w węzłach chłonnych. Pacjenci z PBL mają zbyt dużą ilość nieprawidłowych limfocytów, zgromadzonych głównie w szpiku i we krwi. Rozmnażanie się i rozprzestrzenianie tych nieprawidłowych limfocytów B jest przyczyną objawów, które mogą u Państwa występować. Lek MabThera w połączeniu z chemioterapią niszczy te komórki, które są stopniowo usuwane z organizmu w wyniku procesów biologicznych.

c) Reumatoidalnego zapalenia stawów

Lek MabThera jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Niektóre z występujących u pacjentów objawów powodują limfocyty B. Lek MabThera jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u chorych, u których próbowano już stosować inne leki, które jednak albo przestały działać, albo nie działały wystarczająco skutecznie. Lek MabThera jest na ogół stosowany w połączeniu z innym lekiem nazywanym metotreksatem.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU MABTHERA

Kiedy nie stosować leku MabThera

- jeśli jest się uczulonym na rytuksymab lub inne, podobne białka, lub na dowolny z pozostałych składników roztworu,
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, który udzieli odpowiedniej informacji.

O czym należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera

- jeśli pacjent podejrzewa, że ma zapalenie wątroby lub przeżył zapalenie wątroby w przeszłości. W nielicznych przypadkach, u pacjentów, którzy przeżyli zapalenie wątroby typu B, może wystąpić ponowny epizod zapalenia wątroby, który w bardzo rzadkich przypadkach może być śmiertelny. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie zostaną dokładnie przebadani przez lekarza w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze. Lekarz może zalecić odstawienie tych leków na 12 godzin przed przyjęciem leku MabThera we wlewie. U niektórych chorych dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego krwi w trakcie wlewu leku.
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę serca (np. na dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub występowały u niego trudności w oddychaniu. Może być konieczna szczególna opieka ze strony lekarza prowadzącego podczas leczenia lekiem MabThera (w którymkolwiek z powyższych przypadków).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek MabThera

- należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował w przeszłości leki, które mogą wpłynąć na jego układ odpornościowy, takie jak chemioterapia lub leki immunosupresyjne.

W przypadku leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów należy poinformować lekarza także

- o wszelkich istniejących zakażeniach, również tych o łagodnym przebiegu, takich jak przeziębienie. Komórki zabijane przez lek MabThera pomagają w zwalczaniu zakażeń. Dlatego infekcje powinny być wyleczone przed przyjęciem leku. Osoby często lub ciężko chorujące na zakażenia w przeszłości powinny poinformować o tym lekarza.
- jeżeli będzie konieczne jakiejkolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, również z powodu podróży do innego kraju. Niektóre szczepionki nie powinny być stosowane w tym samym czasie co MabThera, a także miesiące po otrzymaniu leku. Lekarz prowadzący sprawdzi czy pacjent powinien otrzymać jakąś szczepionkę przed leczeniem lekiem MabThera.

Obecnie nie ma zbyt wiele danych na temat leczenia lekiem MabThera u dzieci i młodzieży; osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni zapytać lekarza, czy lek ten może być u nich stosowany.

Stosowanie leku MabThera z innymi lekami

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o niedawnym przyjmowaniu wszelkich innych leków (w tym leków zakupionych samodzielnie w aptece, supermarkecie lub drogerii). Jest to bardzo ważne, gdyż przyjmowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może spowodować nasilenie lub osłabienie ich działania. Z tego powodu lek MabThera nie powinien być stosowany z innymi lekami bez zgody lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

MabThera jest przeciwciałem. Może przenikać przez łożysko i wpływać na nienarodzone dziecko. Kobiety będące w ciąży, sądzące, że mogą być ciężyste lub zamierzające zajść w ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem MabThera i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Lek MabThera może przenikać do mleka kobiecego, w związku z czym nie należy karmić piersią niemowląt w trakcie leczenia lekiem MabThera i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie wiadomo, czy leczenie lekiem MabThera wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK MABTHERA

Lek MabThera jest podawany w infuzji (wlewie) bezpośrednio do żyły. Pacjent, w czasie podawania leku, powinien znajdować się pod opieką wykwalifikowanego personelu medycznego, na wypadek wystąpienia podczas infuzji jakichkolwiek działań niepożądanych. Przed każdą infuzją pacjent otrzyma leki zapobiegające wystąpieniu potencjalnych reakcji na podanie leku MabThera lub zmniejszające nasilenie tych reakcji.

a) Jeśli pacjent jest leczony na chłoniaki nieziarnicze

W przypadku stosowania leku MabThera pojedynczo, wlewy leku podawane są w tygodniowych odstępach, przez 4 tygodnie (dnia 1., 8., 15. i 22.), tak że całkowity cykl leczenia trwa zazwyczaj 22 dni. Możliwe jest powtórzenie cyklu leczenia lekiem MabThera. W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z innymi lekami, wlew leku MabThera podawany jest tego samego dnia co pozostałe leki, zazwyczaj 8 razy w odstępach co 3 tygodnie. W przypadku stosowania leku MabThera w leczeniu podtrzymującym, wlew leku MabThera podawany jest raz na 3 miesiące przez okres 2 lat. Jednakże, w zależności od sytuacji klinicznej lub odpowiedzi na leczenie tym lekiem, lekarz może zmienić dawkę leku i(lub) liczbę infuzji.

b) Jeśli pacjent jest leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową

W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, wlew leku MabThera podawany jest w dniu 0 cyklu 1, a potem w 1. dniu każdego cyklu terapii, w sumie przez 6 cykli. Każdy cykl trwa 28 dni. Chemioterapia powinna być podawana po wlewie leku MabThera. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowego leczenia.

c) Jeśli pacjent jest leczony na reumatoidalne zapalenie stawów

Każdy cykl leczenia polega na podaniu dwóch oddzielnych infuzji w odstępie 2 tygodni. Możliwe jest wielokrotne powtarzanie cykli leczenia lekiem MabThera. O tym, czy lek należy dalej podawać, zadecyduje lekarz w zależności od objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. Może to nastąpić po upływie kilku miesięcy.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, MabThera może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne lub umiarkowane, lecz niektóre mogą być ciężkie i mogą powodować konieczność wdrożenia leczenia. W rzadkich przypadkach, niektóre z tych reakcji mogą prowadzić do zgonu.

Reakcja na wlew

W ciągu pierwszych 2 godzin podczas pierwszego wlewu mogą wystąpić gorączka, dreszcze, uczucie zimna. Rzadziej mogą wystąpić: pęcherzyki na skórze, świąd skóry, nudności, uczucie zmęczenia, bóle głowy, trudności w oddychaniu, obrzęk języka lub gardła, katar lub świąd błony śluzowej nosa, wymioty, uderzenia gorąca lub kołatanie serca. U osób, u których przed leczeniem występowała choroba serca lub dławica piersiowa, może nastąpić nasilenie tych reakcji. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, **należy natychmiast powiadomić osobę podającą wlew leku**, ponieważ może wystąpić konieczność spowolnienia szybkości wlewu lub jego czasowego wstrzymania. Może być

konieczne wdrożenie dodatkowego leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub paracetamolem. Kiedy objawy ustąpią lub zmniejszy się ich nasilenie, wlew leku będzie kontynuowany. Istnieje zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji po drugim wlewie.

Zakażenia

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, na przykład gorączki, kaszlu, bólu gardła, piekącego bólu podczas oddawania moczu, osłabienia lub ogólnego złego samopoczucia, **należy natychmiast powiadomić lekarza**. U pacjentów podczas leczenia lekiem MabThera może wystąpić zakażenie. Często są to przeziębienia, jednak może to być również zapalenie płuc lub zakażenie układu moczowego.

Bardzo rzadko, u niektórych pacjentów leczonych lekiem MabThera, stwierdzano ciężkie zakażenia mózgu, które kończyły się zgonem. **Należy natychmiast zgłosić lekarzowi**, jeśli następuje utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utrata widzenia.

Inne reakcje

a) Jeśli pacjent jest leczony z powodu chłoniaków nieziarniczych lub przewlekłej białaczki limfocytowej

Najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi podczas stosowania leku MabThera (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) są:

- zakażenia takie jak zapalenie płuc (bakteryjne) oraz półpasiec (wirusowe) lub zapalenie oskrzeli
- zmniejszenie liczby białych krwinek występujące z lub bez gorączki, zmniejszenie liczby płytek we krwi
- reakcje alergiczne po infuzji
- nudności
- świąd skóry, wysypka, łysienie skóry głowy, gorączka, dreszcze, osłabienie fizyczne, ból głowy
- obniżenie odporności organizmu (obniżenie poziomu IgG)

Często zgłaszanymi objawami ubocznymi podczas stosowania leku MabThera (u więcej niż 1 na 100 pacjentów) są:

- zakażenia takie jak posocznica i zapalenie płuc (bakteryjne), półpasiec i wirusowe zapalenie wątroby typu B (wirusowe) lub kandydoza (grzybica), zakażenia układu oddechowego i zatok lub inne zakażenia o nieznanym przyczynie
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek krwi, zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- podwyższony poziom cukru we krwi, ubytek wagi, obrzęk twarzy i ciała, podwyższony poziom enzymu LDH we krwi, obniżony poziom wapnia we krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, klucie, pieczenie, łaskotanie, niedoczulica. Uczucie pobudzenia, trudności z zasypianiem, czerwienienie twarzy i sinienie skóry w konsekwencji rozszerzenia naczyń krwionośnych, zawroty głowy, niepokój
- wzmożone wydzielanie łez, zaburzenia wydzielania i oczyszczania oka, zapalenie oka (spojówki)
- dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zaburzenia pracy serca (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, przyspieszone bicie serca)
- nadciśnienie lub niedociśnienie krwi, spadek ciśnienia przy przyjmowaniu pionowej pozycji ciała
- zapalenie, podrażnienie i (lub) skurcz oskrzeli, gardła i (lub) zatok, skrócenie oddechu, zmniejszenie dopływu tlenu do narządów, kaszel
- wymioty, biegunka, ból brzucha, odbijanie, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej, trudności w przełykaniu, zaparcia, niestrawność. Zaburzenia apetytu:

zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu prowadzące do niebezpiecznie dużej utraty masy ciała

- zaburzenia skóry, pieczenie, swędzenie, wzmożona potliwość, poty nocne
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, wzmożone napięcie mięśni, ból, ból stawów, ból mięśni, ból pleców i karku
- zaburzenia ogólne, ból w obrębie guza, nagle znaczące zaczerwienienie twarzy i innych obszarów skóry, ogólne złe samopoczucie i niepokój, objawy przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa

Rzadko zgłaszanymi objawami ubocznymi podczas stosowania leku MabThera (u więcej niż 1 na 1000 pacjentów) są:

- zaburzenia krzepnięcia, zmniejszenie wytwarzania krwinek, autoimmunologiczne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, powiększone węzły chłonne
- obniżenie nastroju i zmniejszenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności z codziennych aktywności, nerwowość
- zaburzenia smaku
- zaburzenia serca (zawał serca, nieprawidłowo przyspieszona czynność serca, nieregularne skurcze serca, ból w klatce piersiowej) zapalenie, podrażnienie i (lub) skurcz oskrzeli, astma, skrócenie oddechu
- wzdęcia brzucha
- ból w miejscu wkłucia

b) Jeśli pacjent jest leczony na reumatoidalne zapalenie stawów

Mogą również wystąpić inne, mniej częste objawy, takie jak: ból brzucha, ból pleców, ból w klatce piersiowej, ból mięśniowy i (lub) stawowy, ból w miejscu wstrzyknięcia (w miejscu podłączenia kroplówki do żyły), pogorszenie samopoczucia, zmiany ciśnienia tętniczego, zmiany rytmu serca, biegunka, niestrawność, skurcze, zwroty głowy, mrowienie lub drętwienie, lęk lub nerwowość, kaszel, wydzielina z oczu lub świąd oczu, nieżyt nosa z obecnością wydzieliny lub świądu, nadmierne pocenie się, zapalenie zatok. Niektórzy pacjenci mają także zmiany w badaniach krwi w tym zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, białych krwinek lub jednych i drugich.

W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z innymi lekami, niektóre z możliwych działań niepożądanych mogą wystąpić w związku z przyjmowaniem tych innych leków.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy natychmiast powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK MABTHERA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku MabThera po upływie terminu ważności umieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Pojemnik należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek MabThera

- Substancją czynną w preparacie MabThera jest rytuksymab. Jedna fiolka zawiera 100 mg rytuksymabu (10 mg/ml).
- Inne składniki leku to sodu cytrynian, polisorbata 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek MabThera i co zawiera opakowanie

Lek MabThera jest w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu, dostępnego w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych. W opakowaniu znajdują się 2 fiolki leku, każda o objętości 10 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rytuksymab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera
3. Jak stosować lek MabThera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MabThera
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK MABTHERA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek MabThera zawiera przeciwciała (rytuksymab), czyli jeden z rodzajów białka. Rytuksymab wiąże się z antygenem znajdującym się na powierzchni określonych białych krwinek, limfocytów B. Po związaniu się rytuksymabu z powierzchnią tej komórki powoduje on jej śmierć.

Lek MabThera może być stosowany w leczeniu trzech różnych chorób. Lekarz może przepisać lek MabThera w leczeniu:

a) Chorych na chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nieziarnicze są chorobami układu chłonnego. Limfocyty B są zaangażowane w występowanie niektórych objawów u pacjentów. Lek MabThera może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami zaleconymi przez lekarza w celu spowodowania ustąpienia objawów choroby. Lek MabThera można także zastosować jako leczenie ciągłe (podtrzymujące) przez okres 2 lat u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

b) Przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą postacią białaczek u osób dorosłych. PBL dotyczy konkretnych limfocytów, komórek B, które powstają w szpiku kostnym i rozwijają się w węzłach chłonnych. Pacjenci z PBL mają zbyt dużą ilość nieprawidłowych limfocytów, zgromadzonych głównie w szpiku i we krwi. Rozmnażanie się i rozprzestrzenianie tych nieprawidłowych limfocytów B jest przyczyną objawów, które mogą u Państwa występować. Lek MabThera w połączeniu z chemioterapią niszczy te komórki, które są stopniowo usuwane z organizmu w wyniku procesów biologicznych.

c) Reumatoidalnego zapalenia stawów

Lek MabThera jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Niektóre z występujących u pacjentów objawów powodują limfocyty B. Lek MabThera jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u chorych, u których próbowano już stosować inne leki, które jednak albo przestały działać, albo nie działały wystarczająco skutecznie. Lek MabThera jest na ogół stosowany w połączeniu z innym lekiem nazywanym metotreksatem.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU MABTHERA

Kiedy nie stosować leku MabThera

- jeśli jest się uczulonym na rytuksymab lub inne, podobne białka, lub na dowolny z pozostałych składników roztworu,
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, który udzieli odpowiedniej informacji.

O czym należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera

- jeśli pacjent podejrzewa, że ma zapalenie wątroby lub przeżył zapalenie wątroby w przeszłości. W nielicznych przypadkach, u pacjentów, którzy przeżyli zapalenie wątroby typu B, może wystąpić ponowny epizod zapalenia wątroby, który w bardzo rzadkich przypadkach może być śmiertelny. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie zostaną dokładnie przebadani przez lekarza w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze. Lekarz może zalecić odstawienie tych leków na 12 godzin przed przyjęciem leku MabThera we wlewie. U niektórych chorych dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego krwi w trakcie wlewu leku.
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę serca (np. na dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub występowały u niego trudności w oddychaniu. Może być konieczna szczególna opieka ze strony lekarza prowadzącego podczas leczenia lekiem MabThera (w którymkolwiek z powyższych przypadków).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek MabThera

- należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował w przeszłości leki, które mogą wpłynąć na jego układ odpornościowy, takie jak chemioterapia lub leki immunosupresyjne.

W przypadku leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów należy poinformować lekarza także

- o wszelkich istniejących zakażeniach, również tych o łagodnym przebiegu, takich jak przeziębienie. Komórki zabijane przez lek MabThera pomagają w zwalczaniu zakażeń. Dlatego infekcje powinny być wyleczone przed przyjęciem leku. Osoby często lub ciężko chorujące na zakażenia w przeszłości powinny poinformować o tym lekarza.
- jeżeli będzie konieczne jakiejkolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, również z powodu podróży do innego kraju. Niektóre szczepionki nie powinny być stosowane w tym samym czasie co MabThera, a także miesiące po otrzymaniu leku. Lekarz prowadzący sprawdzi czy pacjent powinien otrzymać jakąś szczepionkę przed leczeniem lekiem MabThera.

Obecnie nie ma zbyt wiele danych na temat leczenia lekiem MabThera u dzieci i młodzieży; osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni zapytać lekarza, czy lek ten może być u nich stosowany.

Stosowanie leku MabThera z innymi lekami

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o niedawnym przyjmowaniu wszelkich innych leków (w tym leków zakupionych samodzielnie w aptece, supermarkecie lub drogerii). Jest to bardzo ważne, gdyż przyjmowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może spowodować nasilenie lub osłabienie ich działania. Z tego powodu lek MabThera nie powinien być stosowany z innymi lekami bez zgody lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

MabThera jest przeciwciałem. Może przenikać przez łożysko i wpływać na nienarodzone dziecko. Kobiety będące w ciąży, sądzące, że mogą być ciężyste lub zamierzające zajść w ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem MabThera i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Lek MabThera może przenikać do mleka kobiecego, w związku z czym nie należy karmić piersią niemowląt w trakcie leczenia lekiem MabThera i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie wiadomo, czy leczenie lekiem MabThera wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK MABTHERA

Lek MabThera jest podawany w infuzji (wlewie) bezpośrednio do żyły. Pacjent, w czasie podawania leku, powinien znajdować się pod opieką wykwalifikowanego personelu medycznego, na wypadek wystąpienia podczas infuzji jakichkolwiek działań niepożądanych. Przed każdą infuzją pacjent otrzyma leki zapobiegające wystąpieniu potencjalnych reakcji na podanie leku MabThera lub zmniejszające nasilenie tych reakcji.

a) Jeśli pacjent jest leczony na chłoniaki nieziarnicze

W przypadku stosowania leku MabThera pojedynczo, wlewy leku podawane są w tygodniowych odstępach, przez 4 tygodnie (dnia 1., 8., 15. i 22.), tak że całkowity cykl leczenia trwa zazwyczaj 22 dni. Możliwe jest powtórzenie cyklu leczenia lekiem MabThera. W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z innymi lekami, wlew leku MabThera podawany jest tego samego dnia co pozostałe leki, zazwyczaj 8 razy w odstępach co 3 tygodnie. W przypadku stosowania leku MabThera w leczeniu podtrzymującym, wlew leku MabThera podawany jest raz na 3 miesiące przez okres 2 lat. Jednakże, w zależności od sytuacji klinicznej lub odpowiedzi na leczenie tym lekiem, lekarz może zmienić dawkę leku i(lub) liczbę infuzji.

b) Jeśli pacjent jest leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową

W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, wlew leku MabThera podawany jest w dniu 0 cyklu 1, a potem w 1. dniu każdego cyklu terapii, w sumie przez 6 cykli. Każdy cykl trwa 28 dni. Chemioterapia powinna być podawana po wlewie leku MabThera. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowego leczenia.

c) Jeśli pacjent jest leczony na reumatoidalne zapalenie stawów

Każdy cykl leczenia polega na podaniu dwóch oddzielnych infuzji w odstępie 2 tygodni. Możliwe jest wielokrotne powtarzanie cykli leczenia lekiem MabThera. O tym, czy lek należy dalej podawać, zdecyduje lekarz w zależności od objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. Może to nastąpić po upływie kilku miesięcy.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, MabThera może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne lub umiarkowane, lecz niektóre mogą być ciężkie i mogą powodować konieczność wdrożenia leczenia. W rzadkich przypadkach, niektóre z tych reakcji mogą prowadzić do zgonu.

Reakcja na wlew

W ciągu pierwszych 2 godzin podczas pierwszego wlewu mogą wystąpić gorączka, dreszcze, uczucie zimna. Rzadziej mogą wystąpić: pęcherzyki na skórze, świąd skóry, nudności, uczucie zmęczenia, bóle głowy, trudności w oddychaniu, obrzęk języka lub gardła, katar lub świąd błony śluzowej nosa, wymioty, uderzenia gorąca lub kołatanie serca. U osób, u których przed leczeniem występowała choroba serca lub dławica piersiowa, może nastąpić nasilenie tych reakcji. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, **należy natychmiast powiadomić osobę podającą wlew leku**, ponieważ może wystąpić konieczność spowolnienia szybkości wlewu lub jego czasowego wstrzymania. Może być

konieczne wdrożenie dodatkowego leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub paracetamolem. Kiedy objawy ustąpią lub zmniejszy się ich nasilenie, wlew leku będzie kontynuowany. Istnieje zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji po drugim wlewie.

Zakażenia

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, na przykład gorączki, kaszlu, bólu gardła, piekącego bólu podczas oddawania moczu, osłabienia lub ogólnego złego samopoczucia, **należy natychmiast powiadomić lekarza**. U pacjentów podczas leczenia lekiem MabThera może wystąpić zakażenie. Często są to przeziębienia, jednak może to być również zapalenie płuc lub zakażenie układu moczowego.

Bardzo rzadko, u niektórych pacjentów leczonych lekiem MabThera, stwierdzano ciężkie zakażenia mózgu, które kończyły się zgonem. **Należy natychmiast zgłosić lekarzowi**, jeśli następuje utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utrata widzenia.

Inne reakcje

a) Jeśli pacjent jest leczony z powodu chłoniaków nieziarniczych lub przewlekłej białaczki limfocytowej

Najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi podczas stosowania leku MabThera (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) są:

- zakażenia takie jak zapalenie płuc (bakteryjne) oraz półpasiec (wirusowe) lub zapalenie oskrzeli
- zmniejszenie liczby białych krwinek występujące z lub bez gorączki, zmniejszenie liczby płytek we krwi
- reakcje alergiczne po infuzji
- nudności
- świąd skóry, wysypka, łysienie skóry głowy, gorączka, dreszcze, osłabienie fizyczne, ból głowy
- obniżenie odporności organizmu (obniżenie poziomu IgG)

Często zgłaszanymi objawami ubocznymi podczas stosowania leku MabThera (u więcej niż 1 na 100 pacjentów) są:

- zakażenia takie jak posocznica i zapalenie płuc (bakteryjne), półpasiec i wirusowe zapalenie wątroby typu B (wirusowe) lub kandydoza (grzybica), zakażenia układu oddechowego i zatok lub inne zakażenia o nieznanym przyczynie
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- podwyższony poziom cukru we krwi, ubytek wagi, obrzęk twarzy i ciała, podwyższony poziom enzymu LDH we krwi, obniżony poziom wapnia we krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, kłucie, pieczenie, łaskotanie, niedoczulica. Uczucie pobudzenia, trudności z zasypianiem, czerwienienie twarzy i sinienie skóry w konsekwencji rozszerzenia naczyń krwionośnych, zawroty głowy, niepokój
- wzmożone wydzielanie łez, zaburzenia wydzielania i oczyszczania oka, zapalenie oka (spojówki)
- dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zaburzenia pracy serca (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, przyspieszone bicie serca)
- nadciśnienie lub niedociśnienie krwi, spadek ciśnienia przy przyjmowaniu pionowej pozycji ciała
- zapalenie, podrażnienie i (lub) skurcz oskrzeli, gardła i (lub) zatok, skrócenie oddechu, zmniejszenie dopływu tlenu do narządów, kaszel
- wymioty, biegunka, ból brzucha, odbijanie, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej, trudności w przelknięciu, zaparcia, niestrawność. Zaburzenia apetytu: zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu prowadzące do niebezpiecznie dużej utraty masy ciała
- zaburzenia skóry, pieczenie, swędzenie, wzmożona potliwość, poty nocne

- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, wzmożone napięcie mięśni, ból, ból stawów, ból mięśni, ból pleców i karku
- zaburzenia ogólne, ból w obrębie guza, nagłe znaczące zaczerwienienie twarzy i innych obszarów skóry, ogólne złe samopoczucie i niepokój, objawy przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa

Rzadko zgłaszanymi objawami ubocznymi podczas stosowania leku MabThera (u więcej niż 1 na 1000 pacjentów) są:

- zaburzenia krzepnięcia, zmniejszenie wytwarzania krwinek, autoimmunologiczne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, powiększone węzły chłonne
- obniżenie nastroju i zmniejszenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności z codziennych aktywności, nerwowość
- zaburzenia smaku
- zaburzenia serca (zawał serca, nieprawidłowo przyspieszona czynność serca, nieregularne skurcze serca, ból w klatce piersiowej) zapalenie, podrażnienie i (lub) skurcz oskrzeli, astma, skrócenie oddechu
- wzdęcia brzucha
- ból w miejscu wkłucia

b) Jeśli pacjent jest leczony na reumatoidalne zapalenie stawów

Mogą również wystąpić inne, mniej częste objawy, takie jak: ból brzucha, ból pleców, ból w klatce piersiowej, ból mięśniowy i (lub) stawowy, ból w miejscu wstrzyknięcia (w miejscu podłączenia kroplówki do żyły), pogorszenie samopoczucia, zmiany ciśnienia tętniczego, zmiany rytmu serca, biegunka, niestrawność, skurcze, zwroty głowy, mrowienie lub drętwienie, lęk lub nerwowość, kaszel, wydzielina z oczu lub świąd oczu, nieżyt nosa z obecnością wydzieliny lub świądu, nadmierne pocenie się, zapalenie zatok. Niektórzy pacjenci mają także zmiany w badaniach krwi w tym zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, białych krwinek lub jednych i drugich.

W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z innymi lekami, niektóre z możliwych działań niepożądanych mogą wystąpić w związku z przyjmowaniem tych innych leków.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy natychmiast powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK MABTHERA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku MabThera po upływie terminu ważności umieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Pojemnik należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek MabThera

- Substancją czynną w preparacie MabThera jest rytuksymab. Jedna fiolka zawiera 500 mg rytuksymabu (10 mg/ml).

- Inne składniki leku to sodu cytrynian, polisorbata 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek MabThera i co zawiera opakowanie

Lek MabThera jest w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu, dostępnego w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki: