

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu.

Każda fiolka zawiera 1400 mg/11,7 ml 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

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy płyn o pH 5,2 – 5,8 i osmolalności 300-400 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL):

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

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

Dawkowanie

Zalecana stała dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1400 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.

Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu MabThera we wlewie dożylnym, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej.

Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej) i dawce.

Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie w formie iniekcji podskórnej. Dawka 1400 mg przeznaczona jest do stosowania podskórnego, wyłącznie w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL).

Nieziarnicze chłoniaki grudkowe

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: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, a następnie MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl przez nie więcej niż 8 kolejnych cykli.

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

Leczenie podtrzymujące

- Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 1400 mg raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji).

- Chorzy na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie
Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi: 1400 mg raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji).

Chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B

Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała następnie produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg na cykl w sumie do 8 cykli.

Produkt MabThera jest podawany w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, 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 niezziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Nie zaleca się redukcji dawki produktu MabThera. W przypadku gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardowe redukcje dawki dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Iniekcje podskórne:

Produkt MabThera 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 5 minut. Igłę do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkananiu.

Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany podskórnie w brzuch. Nigdy nie należy podawać go w miejscach, w których występuje zaczerwienienie, tkliwość lub stwardnienie skóry oraz sińce, znamiona lub blizny.

Brak danych dotyczących podawania zastrzyku w inne miejsca ciała, dlatego należy podawać je wyłącznie w brzuch.

Podczas leczenia produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych inne produkty lecznicze podawane podskórnie najlepiej podawać w różne miejsca.

Jeśli podawanie iniekcji zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu, w stosownych przypadkach.

Podawanie wlewu dożylnego:

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania wlewu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera 100 mg i 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do wlewów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Informacje zawarte w punkcie 4.4 dotyczą stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w zatwierdzonych wskazaniach, tj. *leczenie chłoniaka nieziarniczego (moc 1400 mg) oraz leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (moc 1600 mg)*. Informacje dotyczące innych wskazań znajdują się w ChPL MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Stosowanie produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu MabThera może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjenci muszą być regularnie monitorowani w kierunku 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 stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną, jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych 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 trwale 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.

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji poinfuzyjnych/w miejscu wkłucia, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrej reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8).

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) oraz ostra niewydolność oddechowa i zgon. 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.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, 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 $>25 \times 10^9/l$.

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.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

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

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera w postaci infuzji dożylniej (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów), patrz punkt 4.8. 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.

W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z podawaniem leku zaobserwowano u 50% pacjentów leczonych produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Do reakcji występujących w okresie 24 godzin od podania iniekcji podskórnej należały głównie rumień, świąd, wysypka i reakcje w miejscu wkłucia, takie jak ból, obrzęk i zaczerwienienie. Objawy te były na ogół tymczasowe, o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (1. lub 2. stopnia) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących produkt MabThera podskórnie w badaniach klinicznych bardzo często występowały miejscowe reakcje skórne. Do zaobserwowanych objawów należał ból, obrzęk, stwardnienie, krwawienie, rumień, świąd i wysypka (patrz punkt 4.8). Niektóre miejscowe reakcje skórne występowały po upływie 24 godzin od podskórnego podania produktu MabThera. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała bez specyficznego leczenia.

Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie. Największe ryzyko wystąpienia reakcji związanej z podaniem leku obserwuje się na ogół w pierwszym cyklu leczenia. Rozpoczęcie leczenia od podania produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie umożliwi skuteczniejsze złagodzenie niepożądanych reakcji poprzez spowolnienie lub przerwanie podawania infuzji.

Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu MabThera w infuzji dożylniej, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt MabThera w postaci infuzji dożylniej, aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej. Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.

Podobnie jak w przypadku postaci podawanej dożylnie, produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Przed podaniem każdej dawki produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych należy wykonać premedykację środkiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym i lekiem przeciwhistaminowym. Należy także rozważyć premedykację glikokortykosteroidami.

Pacjenci powinni znajdować się pod obserwacją przez minimum 15 minut od podania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. W przypadku pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości okres ten powinien być dłuższy.

Należy pouczyć pacjentów o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na silną reakcję nadwrażliwości lub zespół uwalniania cytokin w dowolnym momencie podczas podawania produktu.

Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że produkt MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych 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 w postaci infuzji dożylniej stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi.

Zakażenia

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 ze schorzeniami zasadniczymi, 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 przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoxycznej. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV [HBsAg i (lub) HBcAb], przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani

przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL (patrz punkt 4.8). Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite; jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z 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).

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 produktem MabThera.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Równoczesne stosowanie produktu MabThera nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie stwierdzono zauważalnego wpływu fludarabiny i cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne produktu MabThera.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu 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.

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

W badaniach klinicznych nie oceniano 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 produktu MabThera podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów produkt MabThera nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

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.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu ani ludzkiej humanizowanej hialuronidazy (rHuPH20) na narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu MabThera na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że produkt MabThera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane w bieżącym punkcie dotyczą stosowania produktu MabThera we wskazaniach onkologicznych.

Informacje dotyczące wskazań autoimmunologicznych znajdują się w ChPL produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych podczas badań klinicznych był zbliżony do obserwowanego dla leku w postaci podawanej dożylnie, za wyjątkiem miejscowych reakcji skórnych. Miejscowe reakcje skórne występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnym. W badaniu 3. fazy SABRINA (BO22334) reakcje skórne zgłoszono u 20% pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnym. Najczęściej występującymi miejscowymi reakcjami skórnymi był rumień (13%), ból w miejscu wkłucia (7%) i obrzęk w miejscu wkłucia (4%). Zdarzenia niepożądane po podaniu podskórnym były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpiła miejscowa reakcja skórna 3. stopnia (wysypka w miejscu wkłucia) po zastosowaniu pierwszej dawki produktu MabThera podskórnym (Cykl 2). Miejscowe reakcje skórne jakiegokolwiek stopnia w ramieniu badania, w którym pacjenci otrzymywali produkt MabThera podskórnym występowały najczęściej podczas pierwszego cyklu, następnie podczas drugiego cyklu, a ich częstość malała z każdym kolejnym wstrzyknięciem.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu MabThera w postaci podawanej podskórnym

Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem produktu MabThera w postaci podskórnej oceniono w dwóch otwartych badaniach z udziałem chorych na chłoniaka nieziarniczego grudkowego podczas fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (SABRINA/BO22334) oraz podczas fazy leczenia podtrzymującego (SparkThera/BP22333). W badaniu SABRINA ciężkie reakcje związane z podaniem leku (≥ 3 . stopnia) zgłoszono u dwóch pacjentów (2%) po podaniu produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych.. Były to wysypka 3. stopnia w miejscu wkłucia oraz suchość w jamie ustnej.

W badaniu SparkThera nie zgłoszono ciężkich reakcji związanych z podaniem leku.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie

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 ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

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

Do innych odnotowanych ciężkich 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 przedstawiono w Tabeli 1. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		ciężkie infekcje wirusowe ²		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, + pancytopenia, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ³	późna neutropenia ³
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem ⁴ , obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin ⁴ , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenna, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁵	neuropatia nerwów czaszkowych , utrata innych zmysłów ⁵
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁵	
Zaburzenia ucha i błędniaka		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁵
Zaburzenia serca		+zawał serca ^{4 i 6} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia serca	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zaburzenia serca ^{4 i 6}	niewydolność serca ^{4 i 6}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklas tyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁴ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmoczony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmieższo wa choroba płuc ⁷	niewydolność oddechowa ⁴	nacieki płucne
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	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, ⁺ łysej	pokrzywka, potliwość, poty nocne, ⁺ choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowy m, zespół Stevensa- Johnsona, martwica toksyczno- rozplywna naskórka (zespół Lyella) 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, zaczernienie , 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

²patrz 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

⁶obserwowane 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 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.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie, 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 nie więcej niż 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Nasilenie uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechu 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).

Opis wybranych działań niepożądanych

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. W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu MabThera 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 czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%) 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. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera.

W badaniach dotyczących stosowania produktu MabThera u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami. Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało 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 serca zaliczane do ciężkich 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.

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykl), u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe w obrębie 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.

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES-*posterior reversible encephalopathy syndrome*) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS-*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

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 chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie 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).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania 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 leczenia

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące stosowania wyższych niż zatwierdzone dawek produktu MabThera do stosowania dożylnego pochodzą z badań klinicznych. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką produktu MabThera jest 5000 mg (2250 mg/m²). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Trzem pacjentom w badaniu SABRINA (BO22334) nieumyślnie podano dożylnie produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w dawce maksymalnie 2780 mg bez nieprzewidzianych reakcji.

Należy ściśle obserwować pacjentów, u których wystąpiło przedawkowanie lub pomyłka w leczeniu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu MabThera. Trzech przypadków nie zgłoszono jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane, dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem z powodu niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02

Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.

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 zarówno 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 złączany 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.

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). 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.

Doświadczenie kliniczne ze stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych u chorych na chłoniaki nieziarnicze

Doświadczenie kliniczne dotyczące produktu MabThera w postaci podawanej podskórną u chorych na chłoniaki nieziarnicze opiera się na danych z badania klinicznego fazy III (SABRINA BO22334) z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz badania fazy Ib mającego na celu ustalenie/potwierdzenie dawki (SparkThera BP22333) z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Wyniki badania BP22333 przedstawiono w punkcie 5.2.

Badanie BO22334 (SABRINA)

Dwuetapowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane, randomizowane badanie fazy III typu non-inferiority z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, porównujące parametry farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu MabThera w postaci podawanej podskórną w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub CVP do produktu MabThera w postaci podawanej dożylną w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub CVP.

Celem pierwszego etapu było potwierdzenie ustalonej dawki rytuksymabu podawanej podskórną, która pozwala uzyskać stężenie C_{min} produktu MabThera podawanego podskórną w surowicy porównywalne do uzyskiwanego po zastosowaniu produktu MabThera w postaci podawanej dożylną, podczas terapii indukcyjnej co 3 tygodnie (patrz punkt 5.2). Do pierwszego etapu włączono wcześniej nieleczonych pacjentów (n=127), z chłoniakiem grudkowym (FL) w stopniu 1, 2 lub 3a z dodatnim antygenem CD20.

Celem drugiego etapu było dostarczenie dalszych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w postaci podskórnej w porównaniu do rytuksymabu podawanego dożylną, po zastosowaniu dawki podskórnej 1400 mg, która została ustalona w pierwszym etapie badania. Do drugiego etapu badania zostali włączeni wcześniej nieleczeni pacjenci z chłoniakiem grudkowym (FL) w stopniu 1, 2 lub 3a z dodatnim antygenem CD20, (n=283).

Schemat badania był taki sam w obydwu etapach badania a pacjenci byli randomizowani do dwóch grup:

- Produkt MabThera w postaci podawanej podskórną (n= 205): w pierwszym cyklu podawano produkt MabThera dożylną, a następnie przez 7 cykli produkt MabThera w postaci podawanej

podskórnio w skojarzeniu z nie więcej niż 8 cyklami chemioterapii wg schematu CHOP lub CVP co 3 tygodnie.

Produkt MabThera w postaci podawanej dożylnie stosowano w standardowej dawce wynoszącej 375 mg/m² powierzchni ciała.

Produkt MabThera w postaci podawanej podskórnio stosowano w stałej dawce wynoszącej 1400 mg.

Pacjenci, u których wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie otrzymywali produkt MabThera podskórnio w ramach terapii podtrzymującej raz na 8 tygodni przez 24 miesiące.

- Produkt MabThera w postaci podawanej dożylnie (n= 205): 8 cykli z zastosowaniem produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie w skojarzeniu z nie więcej niż 8 cyklami chemioterapii wg schematu CHOP lub CVP co 3 tygodnie.
Produkt MabThera w postaci podawanej dożylnie stosowano w standardowej dawce wynoszącej 375 mg/m².
Pacjenci, u których wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie otrzymywali produkt MabThera dożylnie w ramach terapii podtrzymującej raz na 8 tygodni przez 24 miesiące.

Odsetki odpowiedzi na podstawie analizy danych 410 pacjentów biorących udział w 1. i 2. etapie badania SABRINA przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności dla badania SABRINA (BO22334) (populacja ITT ang. Intent to Treat Population)

		Etap 1 i 2 N=410	
		Rytuksymab w postaci dożylnej (n = 205)	Rytuksymab w postaci podskórnej (n = 205)
ORR ^a	Estymator punktowy	84,9% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	95% CI	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
CRR ^a	Estymator punktowy	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	95% CI	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 39,1%]
PFS ^b	Odsetek chorych z PFS	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Ryzyko względne (95% CI)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

ORR – Odsetek Odpowiedzi (ang. Overall Response Rate)

CRR – Odsetek Odpowiedzi Całkowitych (ang. Complete Response Rate)

PFS – Przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival) (proporcja do zdarzenia, progresji choroby/nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny)

^a – w momencie zakończenia leczenia indukcyjnego

^b – w momencie analizy końcowej (mediana okresu obserwacji wynosi 58 miesięcy)

Wyniki wstępnej analizy wykazały, że odsetki odpowiedzi w podgrupach w zależności od BSA, chemioterapii i płci nie były znacząco różne od populacji ITT.

Immunogenność

Dane z programu badawczego produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie wskazują, że powstawanie przeciwciał przeciwko rytuksymabowi po podaniu podskórnym jest porównywalne do obserwowanego po podaniu dożylnym. W badaniu SABRINA (BO22334) częstość występowania w reakcji na leczenie przeciwciał przeciwko rytuksymabowi było niskie i podobne w grupach otrzymujących postać dożylną i podskórną leku (1,9% vs. 2% odpowiednio). Częstość występowania przeciwciał przeciw rHuPH20 (rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie) wynosiła 8% w grupie otrzymującej postać dożylną, w porównaniu do 15% w grupie, otrzymującej postać podskórną i u żadnego z pacjentów, u którego stwierdzono obecność przeciwciał przeciw rHuPH20, nie stwierdzono neutralizowania przeciwciał.

W okresie obserwacji ogólny odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20 w obu kohortach pozostawał na ogół stały. Kliniczne znaczenie powstawania przeciwciał przeciwko rytuksymabowi lub przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20 po terapii produktem MabThera w postaci podawanej podskórną nie jest znane. Nie stwierdzono wpływu obecności przeciwciał przeciw rytuksymabowi ani przeciw rHuPH20 na skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Doświadczenie kliniczne ze stosowania produktu MabThera w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u chorych na chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

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
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- INF, 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

Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

W prospektywnym, otwartym, międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy 1193 wcześniej nieleczonych pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami grudkowymi w zaawansowanym stadium poddano leczeniu indukcyjnemu z zastosowaniem schematu R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) lub R-FCM (n = 44), w zależności od wyboru badacza. W sumie 1078 pacjentów zareagowało na leczenie indukcyjne, z których 1018 poddano randomizacji w badaniu do leczenia podtrzymującego produktem MabThera (n = 505) lub obserwacji (n = 513). Rozkład wyjściowych parametrów dotyczących pacjentów oraz zaawansowania choroby był równomierny w obu leczonych grupach. Leczenie podtrzymujące produktem MabThera składało się z pojedynczego wlewu produktu MabThera w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanego co 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Analizę pierwotną zgodnie z wcześniejszymi założeniami przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy dla pacjentów randomizowanych leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu MabThera zakończyło się klinicznie istotną i statystycznie znamiennej poprawą w pierwszorzędownym punkcie końcowym, ocenianą przez badacza w czasie wolnym od progresji choroby

(ang. PFS, *progression-free survival*), w porównaniu z zaobserwowanym stanem nieleczonych wcześniej chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (Tabela 4).

Wyniki uzyskane w analizie pierwotnej wykazały istotną korzyść z leczenia podtrzymującego z zastosowaniem produktu MabThera również dla drugorzędowych punktów końcowych, w okresie bez nawrotów choroby (ang. EFS, *event-free survival*), do kolejnej terapii przeciwcłoniakowej (ang. TNLT, *time to next anti-lymphoma treatment*) i chemioterapii (ang. TNCT, *time to next chemotherapy*) oraz dla wskaźnika ogólnej odpowiedzi (ang. ORR, *overall response rate*) (Tabela 4).

Dane pochodzące z przedłużonego okresu obserwacji pacjentów pozostających w badaniu (mediana czasu obserwacji: 9 lat) potwierdziły długotrwałą korzyść z leczenia podtrzymującego produktem MabThera w odniesieniu do PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tabela 4)

Tabela 4 Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego produktem MabThera w porównaniu z obserwacjami w analizie pierwotnej zdefiniowanej w protokole badania i po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 9 lat (analiza końcowa)

	Analiza pierwotna (mediana czasu obserwacji: 25 miesięcy)		Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 9,0 lat)	
	Obserwacja N=513	MabThera N=505	Obserwacja N=513	MabThera N=505
Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności				
Przeżycie bez progresji (mediana)	NR	NR	4,06 roku	10,49 roku
wartość p z logarytmicznego testu rang	<0,0001		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
redukcja ryzyka	50%		39%	
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności				
Przeżycie całkowite (mediana)	NR	NR	NR	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,7246		0,7948	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
redukcja ryzyka	11%		-6%	
Przeżycie wolne od zdarzeń (mediana)	38 miesięcy	NR	4,04 roku	9,25 roku
wartość p z logarytmicznego testu rang	<0,0001		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
redukcja ryzyka	46%		36%	
TNLT (mediana)	NR	NR	6,11 roku	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,0003		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
redukcja ryzyka	39%		34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9,32 roku	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,0011		0,0004	

	Analiza pierwotna (mediana czasu obserwacji: 25 miesięcy)		Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 9,0 lat)	
	Obserwacja N=513	MabThera N=505	Obserwacja N=513	MabThera N=505
współczynnik ryzyka (95% CI) redukcja ryzyka	0,60 (0,44; 0,82) 40%		0,71 (0,59; 0,86) 39%	
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi * wartość p z testu chi-kwadrat iloraz szans (95% CI)	55%	74%	61%	79%
	<0,0001		<0,0001	
	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Odsetek odpowiedzi CR/Cru (<i>ang.</i> <i>Complete response rate</i>)* wartość p z testu chi-kwadrat iloraz szans (95% CI)	48%	67%	53%	67%
	<0,0001		<0,0001	
	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* na koniec leczenia podtrzymującego/obserwacji; wyniki analizy końcowej na podstawie czasu obserwacji o medianie 73 miesięcy.

NR: nieosiągnięty w czasie trwania badania klinicznego, TNCT: (*ang. time to next chemotherapy treatment*) okres do kolejnej chemioterapii; TNLT: (*ang. time to next anti lymphoma treatment*) okres do kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu MabThera dostarcza jednoznacznej korzyści we wszystkich wcześniej wyznaczonych, badanych podgrupach: podział ze względu na płeć (mężczyzna, kobieta), wiek (<60 lat, ≥ 60 lat), skalę FLIPI (≤1, 2 lub ≥3), schemat leczenia indukcyjnego (R-CHOP, R-CVP lub R-FCM) i niezależnie od siły odpowiedzi na leczenie indukcyjne (CR, CRu lub PR). Analizy korzyści z leczenia podtrzymującego wykazały słabiej wyrażone działanie u osób w podeszłym wieku (>70 roku życia), jednakże wielkość prób była mała.

Chorzy na nieziarninacze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

W prospektywnym otwartym międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy w pierwszym etapie randomizowano 465 chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarninacze 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 nieziarninacze chłoniaki grudkowe, w porównaniu do leczenia wg schematu CHOP (patrz Tabela 5).

Tabela 5 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 ryzyka¹⁾
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 pierwszorzędowego 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 6 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	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0039	56%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Czas wolny od choroby ^a	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): nieosiągnięty; ^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 6). Leczenie podtrzymujące produktem MabThera spowodowało znamienne 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 podawano 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 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 HAMA nie obserwowano wyników dodatnich. Wśród 356 pacjentów badanych na obecność ADA wynik dodatni stwierdzono u 1,1% (4 pacjentów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z produktem MabThera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nieziarninaczymi chłoniakami grudkowymi i przewlekłą białaczką limfocytową. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę rytuksymabu po podaniu pojedynczej podskórnej dawki produktu MabThera wynoszącej 375 mg/ m², 625 mg/ m² i 800 mg/ m² porównano do farmakokinetyki produktu MabThera podawanego dożylnie w dawce 375 mg/ m² u chorych na chłoniaka grudkowego. Po podskórnym podaniu leku rytuksymab wchłaniany jest powoli i osiąga maksymalne stężenie po upływie około 3 dni od podania. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano biodostępność bezwzględna rzędu 71%. Ekspozycja na rytuksymab wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawkowania od 375 mg/m² do 800 mg/m² (podanie podskórne). Parametry farmakokinetyczne (klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania w fazie eliminacji) były zbliżone dla obu postaci leku.

Badanie BP22333 (SparkThera)

Dwuetapowe badanie fazy Ib zostało przeprowadzone w celu zbadania właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i tolerancji produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w leczeniu podtrzymującym.

W drugim etapie pacjenci z chłoniakiem grudkowym, u których wystąpiła reakcja na leczenie indukcyjne produktem MabThera podawanym dożylnie, otrzymywali produkt MabThera w iniekcji podskórnej w stałej dawce 1400 mg w ramach leczenia podtrzymującego, po przynajmniej jednym cyklu leczenia produktem MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Wyniki porównania danych dotyczących przewidywanej mediany C_{max} dla produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie i dożylnie przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Badanie BP22333 (SparkThera): Wchłanianie – parametry farmakokinetyczne produktu MabThera podawanego podskórnie (sc) względem produktu MabThera podawanego dożylnie (iv)

	MabThera podanie podskórne	MabThera podanie dożylnie
Przewidywana mediana C_{max} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Przewidywana mediana C_{max} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Mediana T_{max} dla produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie wynosiła około 3 dni w porównaniu z T_{max} obserwowanym podczas lub pod koniec wlewu po podaniu produktu dożylnie.

Badanie BO22334 (SABRINA)

Produkt MabThera podawano podskórnie uprzednio nieleczonym pacjentom z chłoniakiem grudkowym w stałej dawce 1400 mg przez 6 cykli w odstępach 3-tygodniowych w ramach leczenia indukcyjnego po pierwszym cyklu leczenia produktem MabThera podawanym dożylnie, w skojarzeniu z chemioterapią. Poziom C_{max} rytuksymabu w surowicy w siódmym cyklu był zbliżony w obu grupach terapeutycznych, a wartości średniej geometrycznej (CV%) dla postaci podawanej dożylnie i podskórnie wynosiły odpowiednio 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ i 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$. Współczynnik średniej geometrycznej ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) wynosił 0,941 (90% CI: 0,872; 1,015).

Dystrybucja/eliminacja

Wartości średniej geometrycznej C_{min} i średniej geometrycznej AUC_{τ} z badań BP22333 i BO22334 przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Dystrybucja/eliminacja - parametry farmakokinetyczne produktu MabThera podawanego podskórnie w porównaniu do produktu MabThera podawanego dożylnie

Badanie BP22333 (SparkThera)				
	Średnia geometryczna C_{min} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Średnia geometryczna C_{min} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Średnia geometryczna AUC_{τ} cykl 2 (q2m) $\mu\text{g.dobę/ml}$	Średnia geometryczna AUC_{τ} cykl 2 (q3m) $\mu\text{g.dobę/ml}$
MabThera podanie podskórne	32,2	12,1	5430	5320

MabThera podanie dożylne	25,9	10,9	4012	3947
Badanie BO22334 (SABRINA)				
	Średnia geometryczna Wartości C _{min} przed podaniem dawki w cyklu 8 µg/ml		Średnia geometryczna Wartości AUC w cyklu 7 µg.dobę/ml	
MabThera podanie podskórne	134,6		3778	
MabThera podanie dożylne	83,1		2734	

W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 403 pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymywali produkt MabThera podskórnie i (lub) dożylnie, jeden lub kilka wlewów produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, populacyjne szacunkowe wartości niespecyficznego klirensu (CL₁), początkowego specyficznego klirensu (CL₂), na które mogły wpływać limfocyty B lub wielkość guza, oraz objętości dystrybucji środkowego przedziału (V₁) wynosiły odpowiednio 0,194 l/dobę, 0,535 l/dobę oraz 4,37 l/dobę. Szacunkowa mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji dla produktu MabThera podawanego podskórnie wynosiła 29,7 dni (zakres od 9,9 do 91,2 dni). Dane objęte analizą obejmowały 6003 oznaczalnych próbek pobranych od 403 pacjentów otrzymujących rytuksymab podskórnie i (lub) dożylnie w badaniach BP22333 (3736 próbek od 277 pacjentów) i BO22334 (2267 próbek od 126 pacjentów). 29 (0,48%) obserwacji po podaniu dawki (wszystkie z badań BP22333) mieściło się poniżej granicy oznaczalności. Nie stwierdzono brakujących wartości współmiennych, z wyjątkiem wyjściowej liczby limfocytów B. Dane dotyczące wyjściowej wielkości guza były dostępne jedynie w badaniu BO22334.

Szczególne grupy pacjentów

W badaniu klinicznym BO22334, w cyklu 7 zaobserwowano wpływ wielkości powierzchni ciała na stosunek ekspozycji na rytuksymab podawany w formie podskórnej w dawce 1400 mg co 3 tygodnie do ekspozycji na rytuksymab podawany w formie dożylnej w dawce 375 mg/m² co 3 tygodnie; współczynnik C_{trough} wynosił odpowiednio 2,29; 1,31; i 1,41 u pacjentów z małą, średnią i dużą powierzchnią ciała (mała BSA ≤ 1,70 m²; średnia BSA >1.70 m² i < 1.90 m²; duża BSA ≥ 1.90 m²). Odpowiednio współczynnik AUC_τ wynosił 1,66; 1,17 i 1,32.

Nie dowiedziono istnienia klinicznie istotnej zależności farmakokinetyki rytuksymabu od wieku i płci.

Przeciwciała przeciwichimeryczne wykryto u zaledwie 13 pacjentów. Nie spowodowały one klinicznie istotnego wzrostu klirensu w stanie stacjonarnym.

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 przeprowadzono standardowych badań właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu.

Nie przeprowadzono badań w celu określenia wpływu rytuksymabu lub rHuPH20 na płodność samców i samic. Badania toksyczności ogólnej na małpach cynomolgus nie ujawniły szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze u samców i samic. Nie zaobserwowano też wpływu rHuPH20 na jakość nasienia.

W badaniach wpływu na rozwój zarodka/płodu u myszy rHuPH20 była przyczyną zmniejszonej masy ciała płodu i strat poimplantacyjnych na poziomach ekspozycji układowej przewyższającej poziom ekspozycji terapeutycznej u człowieka.

Nie ma dowodów na dysmorfogenezę (tj. teratogenezę) wynikającą z ekspozycji układowej na rHuPH20.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)

L-histydyna

L-histydyny chlorowodorek jednowodny

α , α -trehaloza dwuwodna

L-metionina

Polisorbat 80 (E433)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności między produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, a strzykawkami z polipropylenu lub poliwęglanu, igłami transferowymi i iniekcyjnymi ze stali nierdzewnej oraz korkami Luer z polietylenu.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

30 miesięcy

Po pierwszym otwarciu fiolki

Po przeniesieniu z fiolki do strzykawki produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie 8 godzin w temperaturze 30°C w rozproszonym świetle dziennym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowanie go powinno mieć miejsce

w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, a **odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.**

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego z aluminiowym uszczelnieniem i różowym odrywającym plastikowym krążkiem typu flip-off, zawierające 1400 mg rytuksymabu w 11,7 ml. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

MabThera dostarczana jest w jałowych, wolnych od konserwantów, pozbawionych substancji pirogennych, przeznaczonych do jednorazowego użycia fiolkach. Na fiolce umieszczona jest odklejana naklejka zawierająca informacje dotyczące dawki, drogi podania i wskazania. Przed podaniem leku naklejkę tę należy odkleić z fiolki i umieścić na strzykawce. Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących stosowania i utylizacji strzykawek i innych ostrych narzędzi medycznych:

- Nie wolno ponownie używać użytych już raz igieł i strzykawek
- Zużyte igły i strzykawki powinny być umieszczane w pojemniku na narzędzia ostre (jednorazowy pojemnik odporny na przekłucie).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008

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

27 lutego 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>