

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu.

Każda fiolka zawiera 1600 mg/13,4 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 jest wskazany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych oraz opornych na leczenie lub z nawrotem choroby dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL).

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów wcześniej 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.

### **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, 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 1600 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, zaleconej 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. Produkt w dawce 1600 mg jest przeznaczony do podawania podskórnego wyłącznie u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL).

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 zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin.

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej nieleczonych, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi: MabThera w postaci podawanej dożylnie 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie MabThera w postaci podawanej podskórnie w stałej dawce wynoszącej 1600 mg na cykl, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.

## 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 1600 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 7 minut. Igłę do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkanie. 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* (dawka 1400 mg) oraz *leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej* (dawka 1600 mg). Informacje dotyczące innych wskazań znajdują się w ChPL MabThera w postaci podawanej dożylnie.

### 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 powtórna ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów wskazujących na PML, 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.

### 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 ostrych 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, w tym pacjenci z PBL, 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 kardiotoksyczną 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 neutrofilii 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 cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania z udziałem 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. 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 PBL (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 oraz PBL 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). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, spodziewane jest otrzymanie podobnych rezultatów 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 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.

U pacjentów z PBL 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 podskórnie. W badaniu 3. fazy SABRINA (BO22334) reakcje skórne zgłoszono u maksymalnie 20% pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnie. 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 podskórnie (Cykl 2). Miejscowe reakcje skórne jakiegokolwiek stopnia w ramieniu badania, w którym pacjenci otrzymywali produkt MabThera podskórnie występowały najczęściej podczas pierwszego cyklu, następnie podczas drugiego cyklu, a ich częstość malała z każdym kolejnym wstrzyknięciem. Podobne działania niepożądane obserwowano w badaniu SAWYER (BO25341). Występowały one u maksymalnie 42% pacjentów z grupy leczonej produktem MabThera w postaci podawanej podskórnie. Do najczęściej obserwowanych miejscowych reakcji skórnych należał rumień w miejscu wstrzyknięcia (26%), ból w miejscu wstrzyknięcia (16%) oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (5%). U dwóch pacjentów z badania SAWYER wystąpiły miejscowe reakcje skórne 3. stopnia (rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia).



### Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu MabThera w postaci podawanej podskórnice

Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem produktu MabThera w postaci podskórnej oceniono w trzech badaniach klinicznych: SparkThera i SABRINA (dwa badania dotyczące NHL) oraz SAWYER (badanie dotyczące PBL).

W badaniu SABRINA ciężkie reakcje związane z podaniem leku ( $\geq 3$ . 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.

W badaniu SAWYER (BO25341) ciężkie reakcje ( $\geq 3$  stopnia) po podskórnym podaniu produktu MabThera wystąpiły u 4 pacjentów (5%). Do reakcji tych należała trombocytopenia 4. stopnia oraz niepokój, rumień w miejscu wstrzyknięcia i pokrzywka 3. stopnia.

### 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) 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   |
|--|--|---|---|--|---|---|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  | 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 <sup>1</sup> |   | ciężkie infekcje wirusowe <sup>2</sup> |   |   |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  | neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia               | niedokrwistość, + pancytopenia, +granulocytopenia   | zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia |  | przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy <sup>3</sup>                   | późna neutropenia <sup>3</sup>                                    |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  | działania niepożądane związane z wlewem <sup>4</sup> , obrzęk naczyniowo-ruchowy | nadwrażliwość   |   | anafilaksja                            | zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin <sup>4</sup> , choroba posurowicza, | związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość <sup>4</sup>    |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |  | hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia   |   |  |   |   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |  |   | depresja, nerwowość   |  |   |   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |  | parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój   | zaburzenia smaku  |  | neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego <sup>5</sup>                    | neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów <sup>5</sup> |

| MedDRA<br>Klasyfikacja<br>układów i<br>narządów   | Bardzo często                | Często   | Niezbyt często   | Rzadko  | Bardzo<br>rzadko   | Częstość<br>nieznana          |
|---|------------------------------|--|--|---|--|-------------------------------|
| <b>Zaburzenia<br/>oka</b>   |                              | zaburzenia<br>łzawienia,<br>zapalenie<br>spojówek  |  |   | ciężka utrata<br>widzenia <sup>5</sup>   |                               |
| <b>Zaburzenia<br/>ucha i<br/>błędnika</b>   |                              | szumy uszne,<br>ból ucha   |  |   |  | utrata<br>słuchu <sup>5</sup> |
| <b>Zaburzenia<br/>serca</b>   |                              | +zawał serca <sup>4 i 6</sup> ,<br>arytmia,<br>+migotanie<br>przedsionków,<br>tachykardia,<br>+zaburzenia<br>serca   | +niewydolność<br>lewokomorowa,<br>+częstoskurcz<br>nadkomorowy,<br>+częstoskurcz<br>komorowy,<br>+dławica<br>piersiowa,<br>+niedokrwienie<br>mięśnia serca,<br>bradykardia | ciężkie<br>zaburzenia<br>serca <sup>4 i 6</sup> | niewydolność<br>serca <sup>4 i 6</sup>   |                               |
| <b>Zaburzenia<br/>naczyniowe</b>  |                              | nadciśnienie,<br>hipotonia<br>ortostatyczna,<br>niskie ciśnienie   |  |   | zapalenie<br>naczyń<br>(głównie<br>skórnych),<br>leukocytoklas<br>tyczne<br>zapalenie<br>naczyń  |                               |
| <b>Zaburzenia<br/>układu<br/>oddechowego,<br/>klatki<br/>piersiowej i<br/>śródpiercia</b> |                              | skurcz oskrzeli <sup>4</sup> ,<br>choroby układu<br>oddechowego,<br>ból w klatce<br>piersiowej,<br>duszność,<br>wzmoczony<br>kaszel, nieżyt<br>nosa              | astma,<br>zarostowe<br>zapalenie<br>oskrzelików,<br>zaburzenia<br>płucne, hipoksja   | śródmiażdzo<br>wa choroba<br>płuc <sup>7</sup>  | niewydolność<br>oddechowa <sup>4</sup>   | nacieki<br>płucne             |
| <b>Zaburzenia<br/>żołądka i jelit</b>   | nudności                     | wymioty,<br>biegunka, ból<br>brzucha,<br>zaburzenia<br>połykania,<br>zapalenie jamy<br>ustnej, zaparcia,<br>dyspepsja,<br>jadłowstręt,<br>podrażnienie<br>gardła | powiększenie<br>obwodu brzucha   |   | perforacja<br>żołądka lub<br>jelit <sup>7</sup>  |                               |
| <b>Zaburzenia<br/>skóry i tkanki<br/>podskórnej</b>                                       | świąd, wysypka,<br>+łysienie | pokrzywka,<br>potliwość, poty<br>nocne, +choroby<br>skóry  |  |   | poważne<br>reakcje<br>skórne o<br>typie<br>pęcherzowy<br>m, zespół<br>Stevensa-<br>Johnsona,<br>martwica<br>toksyczno-<br>rozpływna<br>naskórka<br>(zespół<br>Lyella) <sup>7</sup> |                               |

| MedDRA<br>Klasyfikacja<br>układów i<br>narządów             | Bardzo często                                      | Często  | Niezbyt często           | Rzadko | Bardzo<br>rzadko                   | Częstość<br>nieznana |
|---|--|---|--------------------------|--------|------------------------------------|----------------------|
| Zaburzenia<br>mięśniowo-<br>szkieletowe i<br>tkanki łącznej |  | wzmożone<br>napięcie<br>mięśniowe, bóle<br>mięśniowe, bóle<br>stawów, ból<br>pleców, ból<br>szyi, ból   |                          |        |                                    |                      |
| Zaburzenia<br>nerek i dróg<br>moczowych                     |  |   |                          |        | niewydolność<br>nerek <sup>4</sup> |                      |
| Zaburzenia<br>ogólne i stany<br>w miejscu<br>podania        | gorączka,<br>dreszcze,<br>osłabienie, ból<br>głowy | ból w obrębie<br>guza,<br>zaczerwienienie<br>, złe<br>samopoczucie,<br>zespół<br>przeziębienia,<br>+zmęczenie,<br>+dreszcze,<br>+niewydolność<br>wielonarządowa<br><sup>4</sup> | ból w miejscu<br>wkłucia |        |                                    |                      |
| Badania<br>diagnostyczne                                    | obniżony<br>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

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

<sup>2</sup> patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

<sup>3</sup> patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

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

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

<sup>6</sup> obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

<sup>7</sup> 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 serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwalniania 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).

### 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. U pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń 3. i 4. stopnia 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 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%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia stopnia 3. i 4. (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL), pancytopenia 3. i 4. stopnia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych pacjentów 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. W badaniach z zastosowaniem produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie, u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilii utrzymująca się na poziomie poniżej  $1 \times 10^9/l$  między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia występująca z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilii poniżej  $1 \times 10^9/l$  później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu MabThera plus FC. 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 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów ze stopniem zaawansowania klinicznego Bineta C, 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 pacjentów 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 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 sercowe 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. W badaniach terapii PBL całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była mała zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).

#### *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 cykli), 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. W badaniach 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 pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3% R-FC, 3% FC).

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 zmniejszył się (36% po 2 latach).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

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

#### *Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera*

Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  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.

#### *Subpopulacje pacjentów - produkt MabThera w terapii skojarzonej*

Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat)

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego 3. i 4. stopnia była większa u pacjentów starszych niż u młodszych (< 65 lat), u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

#### 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

## 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/m<sup>2</sup>). 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 do zastosowania w NHL w dawce maksymalnie 2780 mg bez nieprzewidzianych reakcji.

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

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: L01X C02

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 złuszczany 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 Fc $\gamma$ , 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 rozpoczął 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 przewlekłą białaczkę limfocytową

Dwuetapowe, wielośrodkowe, randomizowane, otwarte, prowadzone w grupach równoległych badanie fazy Ib typu non-inferiority (SAWYER BO25341) z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL, porównujące parametry farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie w skojarzeniu z chemioterapią.

Celem pierwszego etapu było ustalenie dawki produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie, która pozwala uzyskać stężenie  $C_{trough}$  produktu MabThera podawanego podskórnie w surowicy porównywalne do uzyskiwanego po zastosowaniu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie. Zakwalifikowano 64 chorych na PBL w dowolnym momencie leczenia przed 5 Cyklem podawania produktu MabThera w postaci dożylnej w skojarzeniu z chemioterapią. Do celów drugiego etapu badania wybrano dawkę produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie wynoszącą 1600 mg.

Celem drugiego etapu było wykazanie nie gorszej skuteczności (non-inferiority) w zakresie obserwowanego stężenia  $C_{min}$  między wybraną dawką produktu MabThera podawaną podskórnie a porównawczą dawką produktu MabThera podawaną dożylnie.

Stu siedemdziesięciu sześciu chorych na PBL losowo przydzielono do następujących grup terapeutycznych:

- MabThera w postaci podawanej podskórnie (n= 88); pierwszy cykl z zastosowaniem produktu MabThera podawanego dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>pc. w skojarzeniu z chemioterapią plus kolejne cykle (2–6) z zastosowaniem produktu MabThera podawanego podskórnie w dawce 1600 mg w skojarzeniu z chemioterapią.
- MabThera w postaci podawanej dożylnie (n= 88): pierwszy cykl z zastosowaniem produktu MabThera podawanego dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie nie więcej niż 5 cykli z zastosowaniem produktu MabThera podawanego dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z chemioterapią.

Odsetki odpowiedzi na podstawie analizy danych 176 pacjentów biorących udział w etapie 2 badania SAWYER przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności dla badania SAWYER (BO25341) (populacja ITT ang. Intent to Treat Population)**

|                  |                       | Etap 2<br>N = 176                          |   |
|------------------|-----------------------|--|---|
|                  |                       | Rytuksymab w postaci dożylniej<br>(n = 88) | Rytuksymab w postaci podskórnej<br>(n = 88) |
| ORR <sup>a</sup> | Estymator punktowy    | 80,7% (n = 71)                             | 85,2% (n = 75)                              |
|                  | 95% CI                | [70,9%, 88,3%]                             | [76,1%, 91,9%]                              |
| CRR <sup>a</sup> | Estymator punktowy    | 31,8% (n = 28)                             | 27,3% (n = 24)                              |
|                  | 95% CI                | [22,3%, 42,6%]                             | [18,3%, 37,8%]                              |
| PFS <sup>b</sup> | Odsetek chorych z PFS | 42,0% (n = 37)                             | 34,1% (n = 30)                              |
|                  | 95% CI                | 0,76 [0,47%, 1,23%]                        |   |

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)

<sup>a</sup> – w momencie wizyty po 3 miesiącach obserwacji (Etap 2)

<sup>b</sup> – w momencie analizy końcowej (mediana okresu obserwacji wynosi 58 miesięcy)

Uzyskane wyniki potwierdzają, że profil ryzyka/korzyści produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie w dawce 1600 mg jest zbliżony do profilu ryzyka/korzyści produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.

### Immunogenność

Dane z programu badawczego produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie wskazują, że powstawanie przeciwciał przeciwichimerycznych po podaniu podskórnym jest porównywalne do obserwowanego po podaniu dożylnym. W badaniu SAWYER (BO25341) wskaźnik występowania przeciwciał skierowanych przeciwko rytuksymabowi, których powstawanie było wywołane lub nasilone przez leczenie, był zbliżony w obu grupach i wynosił odpowiednio 15% iv oraz 12% sc. Wskaźnik występowania przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20, których powstawanie było wywołane lub nasilone przez leczenie, zbadany był wyłącznie w grupie przyjmującej produkt podskórnie i wynosił 12%. U żadnego z pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20 nie uzyskano dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał neutralizujących.

Kliniczne znaczenie rozwoju przeciwciał skierowanych przeciwko rytuksymabowi lub rHuPH20 po leczeniu z produktem MabThera w postaci podawanej podskórnie jest nieznane. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko rytuksymabowi lub rHuPH20 nie miała wpływu na bezpieczeństwo, skuteczność i parametry farmakokinetyczne produktu MabThera.

### Doświadczenie kliniczne ze stosowania produktu MabThera w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u chorych z PBL.

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/m<sup>2</sup> pc., cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> pc., 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/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii, a

następnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. 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 w czasie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakikolwiek analog nukleotydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 2a i Tabela 2b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 3).

W badaniu z udziałem pacjentów w pierwszej linii leczenia, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 48,1 miesiąca, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 55 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 33 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 nad chemioterapią samym FC (p = 0,0319; test log-rank) (Tabela 2a). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach (tj. stadium Bineta A–C) (Tabela 2b).

**Tabela 2a Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej**  
Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus FC wobec schematu FC – mediana czasu obserwacji 48,1 miesięcy

| Parametr skuteczności  | Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg Kaplana-Meiera |              |                         | Zmniejszenie ryzyka |
|--|--|--------------|-------------------------|---------------------|
|  | FC (N = 409)   | R-FC (N=408) | Wartość p test log-rank |                     |
| Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)                      | 32,8   | 55,3         | <0,0001                 | 45%                 |
| Czas przeżycia całkowitego                                     | NR   | NR           | 0,0319                  | 27%                 |
| Czas przeżycia wolnego od zdarzeń                              | 31,3   | 51,8         | <0,0001                 | 44%                 |
| Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)                            | 72,6%  | 85,8%        | <0,0001                 | n.a.                |
| Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)                             | 16,9%  | 36,0%        | <0,0001                 | n.a.                |
| Czas trwania odpowiedzi*                                       | 36,2   | 57,3         | <0,0001                 | 44%                 |
| Czas wolny od choroby**(DFS)                                   | 48,9   | 60,3         | 0,0520                  | 31%                 |
| Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju | 47,2   | 69,7         | <0,0001                 | 42%                 |

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared. NR: (ang. not reached): nieosiągnięty; n.a.: (ang. not applicable): nie dotyczy

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

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

**Tabela 2b Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej**  
Współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji choroby wg stadiów Bineta (populacja ITT) – mediana czasu obserwacji: 48,1 miesiąca

| Przeżycie wolne od progresji | Liczba pacjentów |      | Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI) | Wartość p (test Walda, bez korekty) |
|------------------------------|------------------|------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|                              | FC               | R-FC |                                   |                                     |
| Stadium Bineta A             | 22               | 18   | 0,39 (0,15; 0,98)                 | 0,0442                              |
| Stadium Bineta B             | 259              | 263  | 0,52 (0,41; 0,66)                 | <0,0001                             |
| Stadium Bineta C             | 126              | 126  | 0,68 (0,49; 0,95)                 | 0,0224                              |

CI: Przedział ufności

W badaniu u pacjentów 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 miesięcy 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 stwierdzono nieznaczące, ale nieistotne statystycznie, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC w porównaniu do schematu FC. Brak parametrów farmakokinetycznych u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

**Tabela 3 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową 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 = 276)   | R-FC (N=276) | wartość p test log-rank |                     |
| Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)                      | 20,6   | 30,6         | 0,0002                  | 35%                 |
| Czas przeżycia całkowitego                                     | 51,9   | NR           | 0,2874                  | 17%                 |
| Czas przeżycia wolnego od zdarzeń                              | 19,3   | 28,7         | 0,0002                  | 36%                 |
| Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)                            | 58,0%  | 69,9%        | 0,0034                  | n.a.                |
| Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)                             | 13,0%  | 24,3%        | 0,0007                  | n.a.                |
| Czas trwania odpowiedzi*                                       | 27,6   | 39,6         | 0,0252                  | 31%                 |
| Czas wolny od choroby**(DFS)                                   | 42,2   | 39,6         | 0,8842                  | -6%                 |
| Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju | 34,2   | NR           | 0,0024                  | 35%                 |

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

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

NR: (ang. not reached): nieosiągnięty;

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

\*\* : odnosi się wyłącznie do pacjentów, u których uzyskano CR

Wyniki innych badań z zastosowaniem produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (włączając CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustynę i kladrybinę) w terapii pacjentów z rozpoznaniem PBL wcześniej nieleczonych i u pacjentów 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.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z produktem MabThera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nieziarniniaczymi 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

Produkt MabThera podawano podskórnie wcześniej nieleczonym pacjentom z PBL w stałej dawce 1600 mg przez 5 cykli w odstępach 4-tygodniowych, po pierwszym cyklu leczenia produktem MabThera podawanym dożylnie, w skojarzeniu z chemioterapią (fludarabina i cyklofosfamid (FC)). Poziom  $C_{max}$  rytuksymabu w surowicy w szóstym cyklu był niższy w grupie, której podawano lek podskórnie niż w grupie, która przyjmowała go dożylnie, a wartości średniej geometrycznej (CV%) wynosiły odpowiednio 202 (36,1)  $\mu\text{g/ml}$  i 280 (24,6)  $\mu\text{g/ml}$ . Współczynnik średniej geometrycznej ( $C_{max, sc}/C_{max, iv}$ ) wynosił 0,719 (90% CI: 0,653; 0,792). Średnia geometryczna wartości  $t_{max}$  w grupie przyjmującej produkt MabThera podskórnie wynosiła ok. 3 dni, w porównaniu z wartością  $t_{max}$  obserwowaną w chwili zakończenia lub tuż przed zakończeniem infuzji w grupie przyjmującej produkt MabThera dożylnie. Średnia geometryczna wartość  $C_{trough}$  (CV%) w 5. cyklu (przed podaniem dawki w 6. cyklu) była wyższa w grupie otrzymującej produkt MabThera podskórnie niż w grupie, której podawano produkt MabThera dożylnie (odpowiednio 97,5  $\mu\text{g/ml}$  (42,6) i 61,5  $\mu\text{g/ml}$  (63,9)). Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej [90% CI] wynosił 1,53 [1,27-1,85]. Średnia geometryczna wartości AUC (CV%) w 6. cyklu była wyższa w grupie, której podawano produkt podskórnie niż w grupie leczonej dożylnie (odpowiednio 4088  $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$  (34,2) i 3630  $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$  (32,8)). Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej [90% CI] wynosił 1,10 [0,98-1,24]. Na podstawie analizy popPK badania BO25341 (SAWYER) oszacowano, że bezwzględna biodostępność wyniosła 68,4%.

#### Dystrybucja/Eliminacja

Szacowany okres półtrwania produktu leczniczego MabThera 1600 mg do podawania podskórnego wynosi 30 dni, szacowany klirens - 0,22 l/dobę, a objętość dystrybucji kompartmentu centralnego - 4,65 l.

#### Szczególne grupy pacjentów

Tak jak w każdym przypadku przeciwciał monoklonalnych parametry PK rytuksymabu zależą od powierzchni ciała. Wszystkie parametry dotyczące klirensu i objętości wzrastały wraz ze wzrostem powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA). Ponadto centralna objętość była nieco niższa u kobiet (o 9%) w porównaniu do mężczyzn. Parametry wchłaniania po podskórnym podaniu ulegały obniżeniu wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI). Warunkowe symulacje, które stanowiły podsumowanie wszystkich zależności ekspozycji na rytuksymab od powierzchni ciała, wykazały, że chociaż stała podskórna dawka prowadzi do większych różnic w ekspozycji ( $C_{trough}$  i  $AUC_{\tau}$ ) pomiędzy pacjentami o małej i dużej powierzchni ciała w porównaniu do dawkowania dożylnego dostosowanego do masy ciała, to umożliwia ona utrzymanie wartości  $C_{trough}$  i  $AUC_{\tau}$  dla wszystkich grup o określonej powierzchni ciała na poziomach, które nie są niższe niż te uzyskane po dożylnym podaniu leku, a tym samym na utrzymanie co najmniej tego samego docelowego wysycenia co w przypadku dawkowania dożylnego. W przypadku pacjentów o masie ciała >90 kg, wartości  $C_{trough}$  były takie same po dożylnym i podskórnym podaniu leku. W przypadku pacjentów o masie ciała 60-90 kg i <60 kg, średnie wartości  $C_{trough}$  po dożylnym podaniu leku były odpowiednio o około 16% i 34% niższe w porównaniu do podskórnego podania leku. Podobnie u pacjentów z wartością BSA w górnym tercylu, wartości  $C_{trough}$  były podobne zarówno po dożylnym, jak i podskórnym podaniu leku. U pacjentów z BSA w środkowym i dolnym tercylu średnie wartości  $C_{trough}$  po dożylnym dawkowaniu były odpowiednio o 12% i 26% niższe niż po podaniu podskórnym. Ponadto, oprócz zależności od powierzchni ciała, również klirens zależny od czasu był wyższy u pacjentów z większym guzem w momencie rozpoczęcia badania, co jest zgodne z eliminacją

uzależnioną od wartości docelowych. Wyższy klirens zależny od czasu u pacjentów z większym obciążeniem chorobą może prowadzić do niższej początkowej ekspozycji oraz dłuższego czasu niezbędnego do osiągnięcia tej samej ekspozycji co u pacjentów z mniejszym obciążeniem chorobą.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Rytuksymab wykazuje wysoką swoistość dla antygeny 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

$\alpha$ ,  $\alpha$ - 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 niebieskim odrywaniem plastikowym krążkiem typu flip-off, zawierające 1600 mg rytuksymabu w 13,4 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. Do przygotowania produktu MabThera należy użyć jałowej igły i strzykawki. 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/1/98/067/004

**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**

23 lutego 2021

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