

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MabThera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

MabThera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

MabThera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare ml conține rituximab 10 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține rituximab 100 mg.

MabThera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare ml conține rituximab 10 mg.

Fiecare flacon de 50 ml conține rituximab 500 mg.

Rituximab este un anticorp monoclonal himeric uman/șoarece, produs prin inginerie genetică ce reprezintă o imunoglobulină glicozilată, cu regiuni constante de IgG1 uman și cu secvențe regionale variabile de lanțuri murine ușoare și grele. Anticorpul este produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și schimb de ioni, incluzând procedee specifice de inactivare virală și îndepărtare.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține 2,3 mmoli (52,6 mg) de sodiu.

Fiecare flacon de 50 ml conține 11,5 mmoli (263,2 mg) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede, incolor, cu un pH de 6,2 - 6,8 și osmolalitate de 324-396 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MabThera este utilizată la adulți pentru următoarele indicații:

Limfom non-Hodgkin (LNH)

MabThera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular stadiul III-IV, netratați anterior, în asociere cu chimioterapie.

Terapia de întreținere cu MabThera este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular, care au răspuns la terapia de inducție.

Monoterapia cu MabThera este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular stadiul III-IV, chimioresistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie.

MabThera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în asociere cu chimioterapie CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon).

MabThera în asociere cu chimioterapie este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani) cu limfom difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior (DLBCL), limfom Burkitt (BL)/leucemie Burkitt (leucemie acută cu celule mature B) (BAL) sau limfom asemănător limfomului Burkitt (BLL).

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

MabThera în asociere cu chimioterapie este indicat pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și cea cu recăderi/refractoră. Sunt disponibile numai date limitate de eficacitate și siguranță pentru pacienții tratați anterior cu anticorpi monoclonali inclusiv MabThera sau pacienții refractari la tratament anterior cu MabThera plus chimioterapie.

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Poliartrită reumatoidă

MabThera în asociere cu metotrexat este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă activă, severă, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la alte antireumatice care modifică boala (DMARD) incluzând unul sau mai multe tratamente cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

S-a demonstrat că MabThera reduce rata de progresie a afectării articulare, determinată prin metode radiologice, și îmbunătățește funcția fizică, atunci când se administrează în asociere cu metotrexat.

Granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică

MabThera, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză cu poliangeită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA).

MabThera, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este indicat pentru inducția remisiunii la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 2 până la < 18 ani) cu GPA activă, severă (Wegener) și MPA.

Pemfigus vulgar

MabThera este indicat pentru tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever.

4.2 Doze și mod de administrare

MabThera trebuie administrată sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății și într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare (vezi pct. 4.4).

Premedicația și medicația profilactică

Premedicația constând dintr-un antipiretic și un antihistaminic, de exemplu paracetamol și difenhidramină, trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei perfuzii de MabThera.

La pacienții adulți cu limfomul non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică, premedicația cu glucocorticoizi trebuie luată în considerare dacă MabThera nu este administrată în asociere cu chimioterapie care conține glucocorticoizi.

La pacienții copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin, premedicația cu paracetamol și antihistamină H₁ (= difenhidramină sau echivalent) ar trebui să se administreze cu 30-60 minute înainte de începerea perfuziei cu MabThera. În plus, ar trebui să se administreze prednison conform indicațiilor din Tabelul 1.

Pentru reducerea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la pacienții cu LLC, este recomandată profilaxia cu hidratare corespunzătoare și administrarea de uricostatice începând cu 48 de ore înainte de inițierea tratamentului. Pentru pacienții cu LLC la care numărul de limfocite este $> 25 \times 10^9/l$, este recomandat să se administreze 100 mg de prednison/prednisolon pe cale intravenoasă cu puțin timp înaintea perfuziei cu MabThera pentru a scădea frecvența și severitatea reacțiilor acute asociate perfuziei și/sau a sindromului de eliberare de citokine.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, GPA sau MPA sau pemfigus vulgar, premedicația cu 100 mg metilprednisolon intravenos trebuie finalizată cu 30 minute înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu MabThera, pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor legate de perfuzie (IRR).

La pacienții adulți cu GPA sau MPA, înainte de administrarea primei perfuzii de MabThera se recomandă tratament cu metilprednisolon administrat intravenos timp de 1 până la 3 zile în doză de 1000 mg pe zi (ultima doză de metilprednisolon poate fi administrată în aceeași zi cu prima perfuzie de MabThera). Acesta trebuie continuat cu prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (fără a depăși 80 mg/zi și scăzut treptat cât mai rapid posibil pe baza necesității clinice), în timpul tratamentului și după terminarea perioadei de inducție de 4 săptămâni a tratamentului cu Mabthera.

La pacienții adulți cu GPA sau MPA sau PV se recomandă tratamentul profilactic împotriva pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) în timpul și după tratamentul cu MabThera, în conformitate cu ghidurile de practică clinică locală.

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA, înainte de administrarea primei perfuzii de MabThera se recomandă tratament cu metilprednisolon administrat intravenos timp de trei zile în doză de 30 mg/kg/ zi (fără a se depăși 1 g/zi) pentru tratamentul simptomelor severe de vasculită. Pot fi administrate maximum trei doze suplimentare zilnice de 30 mg/kg de metilprednisolon intravenos înainte de prima perfuzie de MabThera.

După încheierea administrării de metilprednisolon intravenos, pacienții trebuie să primească prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (fără a se depăși 60 mg/zi) și scăzut treptat cât mai rapid posibil pe baza necesității clinice (vezi pct. 5.1).

La pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA se recomandă profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) în timpul și după tratamentul cu MabThera, după cum este cazul.

Doze

Este important să se verifice etichetele medicamentelor pentru a fi sigur că se administrează pacientului forma farmaceutică corespunzătoare (forma farmaceutică intravenoasă sau subcutanată), așa cum a fost prescrisă.

Limfom non-Hodgkin

Limfom folicular non-Hodgkin

Terapie asociată

Doza recomandată de MabThera în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul de inducție la pacienții netratați anterior sau pacienți cu limfom folicular refractar/recidivat este: 375 mg/m² suprafață corporală pe ciclu, pentru 8 cicluri.

MabThera trebuie administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie, după administrarea intravenoasă a componentei glucocorticoide a chimioterapiei, dacă este cazul.

Terapie de întreținere

- Limfom folicular netratat anterior

Doza recomandată de MabThera utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular netratat anterior care au răspuns la tratamentul de inducție este: 375 mg/m² suprafață corporală o dată la 2 luni (începând la 2 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani (12 perfuzii, în total).

- Limfom folicular refractar/recidivat

Doza recomandată de MabThera utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular refractar/recidivat care au răspuns la tratamentul de inducție este: 375 mg/m² suprafață corporală o dată la 3 luni (începând la 3 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani (8 perfuzii, în total).

Monoterapie

- Limfom folicular refractar/recidivat

Doza recomandată de MabThera în monoterapie utilizată ca tratament de inducție pentru pacienții adulți cu limfom folicular stadiul III–IV, chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni.

Pentru repetarea tratamentului cu MabThera în monoterapie pentru pacienții care au răspuns la tratamentul anterior cu MabThera în monoterapie pentru limfomul folicular refractar/recidivat, doza recomandată este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni (vezi pct. 5.1).

Limfom non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B, la pacienții adulți

MabThera trebuie utilizată în asociere cu chimioterapia CHOP. Doza recomandată este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie pentru 8 cicluri, după administrarea perfuziei intravenoase a componentei glucocorticoide a CHOP. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea MabThera în asociere cu alte tipuri de chimioterapie în limfomul non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de MabThera. Atunci când MabThera se administrează în asociere cu chimioterapie, trebuie aplicată schema standard de reduceri a dozei pentru medicamentele chimioterapice.

Leucemie limfocitară cronică

Doza recomandată de MabThera în asociere cu chimioterapie pentru pacienți netratați anterior și cei cu recăderi/refractari la tratament este de 375 mg/m² suprafață corporală administrată în ziua 0 a primului ciclu de tratament urmată de o doză de 500 mg/m² suprafață corporală administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior, pentru 6 cicluri în total. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia cu MabThera.

Poliartrită reumatoidă

Pacienții tratați cu MabThera trebuie să primească un card de atenționare a pacientului la fiecare perfuzie.

O serie de tratament cu MabThera constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg. Doza recomandată de MabThera este de 1000 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de a doua perfuzie intravenoasă de 1000 mg, după două săptămâni.

La 24 de săptămâni de la seria de tratament anterioară trebuie evaluat necesarul unor serii ulterioare. Repetarea tratamentului trebuie efectuată la acel moment dacă activitatea reziduală a bolii persistă, altfel repetarea tratamentului trebuie întârziată până când reappare activitatea bolii.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, în general, în decurs de 16-24 săptămâni de la cura inițială de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu grijă la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă.

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Pacienții tratați cu MabThera trebuie să primească cardul de atenționare al pacientului la fiecare perfuzie.

Inducția remisiunii la adulți

Doza recomandată de MabThera pentru inducția tratamentului de remisiune la pacienții adulți cu GPA și MPA este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni (în total patru perfuzii).

Tratamentul de întreținere la adulți

După inducția remisiunii cu MabThera, tratamentul de întreținere la pacienții adulți cu GPA și MPA nu trebuie inițiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie cu MabThera.

După inducția remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de întreținere cu MabThera trebuie inițiat în interval de 4 săptămâni de la obținerea remisiunii bolii.

MabThera se va administra sub forma a două perfuzii de 500 mg pe cale intravenoasă separate printr-un interval de două săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie intravenos de 500 mg la intervale de 6 luni. Pacienților li se va administra MabThera pe o perioadă de minimum 24 de luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților care pot fi expuși unui risc crescut de recurență a bolii, medicii trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de întreținere cu MabThera, până la 5 ani.

Pemfigus vulgar

Pacienții tratați cu MabThera trebuie să primească un card de atenționare a pacientului la fiecare perfuzie.

Doza recomandată de MabThera pentru tratamentul pemfigusului vulgar este de 1000 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată la interval de două săptămâni de o a doua doză de 1000 mg în perfuzie administrate intravenos, în asociere cu glucocorticoizi în doze reduse progresiv.

Tratamentul de întreținere

La 12 și 18 luni și ulterior, la intervale de 6 luni sau în funcție de evaluarea clinică, dacă este necesar, se va administra o doză de întreținere de 500 mg intravenos.

Tratamentul recurențelor

În eventualitatea unei recurențe a bolii, pacienților li se poate administra o doză de 1000 mg intravenos. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creșterea dozei de glucocorticoid, pe baza unei evaluări clinice.

Perfuziile ulterioare nu trebuie administrate la interval mai scurt de 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Limfomul non-Hodgkin

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior, ar trebui să se folosească MabThera în asocierie cu chimioterapia sistemică pentru limfom Malin B (LMB) (vezi Tabelele 1 și 2). Doza recomandată de MabThera este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozei de MabThera decât pe baza suprafeței corporale.

Siguranța și eficacitatea MabThera la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani nu au fost stabilite în alte indicații decât cele de DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior. Sunt disponibile numai date limitate pentru pacienții cu vârsta sub 3 ani. Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

MabThera nu trebuie administrat la pacienții copii și adolescenți de la naștere și până la < 6 luni cu limfom difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv (vezi pct. 5.1).

Tabel 1 Doze în cazul administrării MabThera pentru pacienții copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin

Ciclu	Ziua de tratament	Detalii privind administrarea
Pre-faza (COP)	Nu se administrează MabThera	-
Ciclu de tratament de inducție 1 (COPDAM1)	Ziua -2 (corespunzătoare celei de-a 6-a zi a pre-fazei) Prima perfuzie de MabThera	În timpul primului ciclu de tratament de inducție, se administrează prednison ca parte a ciclului de chimioterapie și trebuie să se administreze înainte de MabThera.
	Ziua 1 A 2-a perfuzie de MabThera	MabThera se va administra în 48 de ore de la prima perfuzie de MabThera.
Ciclu de tratament de inducție 2 (COPDAM2)	Ziua -2 A 3-a perfuzie de MabThera	În timpul celui de-al doilea ciclu de tratament de inducție, nu se administrează prednison atunci când se administrează MabThera.
	Ziua 1 A 4-a perfuzie de MabThera	MabThera se va administra în 48 de ore de la cea de-a treia perfuzie de MabThera.
Ciclu de tratament de consolidare 1 (CYM/CYVE)	Ziua 1 A 5-a perfuzie de MabThera	Nu se administrează prednison atunci când se administrează MabThera.
Ciclu de tratament de consolidare 2 (CYM/CYVE)	Ziua 1 A 6-a perfuzie de MabThera	Nu se administrează prednison atunci când se administrează MabThera.
Ciclu de tratament de întreținere 1 (M1)	Ziua 25-28 a ciclului de tratament de consolidare 2 (CYVE) Nu se administrează MabThera	Începe atunci când s-a restabilit numărul de celule din sângele periferic după ciclul de tratament de consolidare (CYVE) cu ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l și trombocite > 100 x 10 ⁹ /l
Ciclu de tratament de întreținere 2 (M2)	Ziua a 28-a a ciclului de tratament de întreținere 1 (M1) Nu se administrează MabThera	-
ANC = Numărul absolut de neutrofile; COP = Ciclofosfamidă, Vincristină, Prednison; COPDAM = Ciclofosfamidă, Vincristină, Prednisolon, Doxorubicină, Metotrexat; CYM = Citarabină (Aracitină, Ara-C), Metotrexat; CYVE = Citarabină (Aracitină, Ara-C), VEposide (VP16)		

Tabel 2 Planul de tratament pentru pacienții copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin: Chimioterapie administrată concomitant cu MabThera

Plan de tratament	Etapa pacientului	Detalii privind administrarea
Grupul B	Stadiul III cu nivel ridicat de LDH (> N x 2), SNC negativ stadiul IV	Pre-fază urmată de 4 cicluri: 2 cicluri de tratament de inducție (COPADM) cu HDMTX 3g/m ² și 2 cicluri de tratament de consolidare (CYM)
Grupul C	Grupul C1: B-AL SNC negativ, stadiul IV și BAL SNC pozitiv și CSF negativ	Pre-fază urmată de 6 cicluri: 2 cicluri de tratament de inducție (COPADM) și HDMTX 8g/m ² , 2 cicluri de tratament de consolidare (CYVE) și 2 cicluri de tratament de întreținere (M1 și M2)
	Grupul C3: BAL CSF pozitiv, CSF pozitiv stadiul IV	
Ciclurile consecutive trebuie administrate imediat ce se stabilizează numărul de celule sanguine și starea pacientului permite acest lucru, cu excepția ciclurilor de tratament de întreținere care se administrează la intervale de 28 de zile		
BAL = leucemie Burkitt (leucemie acută cu celule B mature); CSF = Lichid cefalorahidian; SNC = Sistem Nervos Central; HDMTX = Metotrexat în doze mari; LDH = Lactat dehidrogenază		

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Inducția remisiunii

Doza recomandată de MabThera pentru inducția tratamentului de remisiune la pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA activă, severă, este de 375 mg/ m² suprafața corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni.

Siguranța și eficacitatea MabThera la copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 2 până la < 18 ani) nu au fost stabilite în alte indicații decât GPA sau MPA activă, severă.

MabThera nu trebuie administrat pacienților cu GPA sau MPA activă, severă, cu vârste mai mici de 2 ani, întrucât există posibilitatea unui răspuns imun inadecvat la vaccinurile destinate prevenirii bolilor obișnuite ale copilăriei care pot fi prevenite prin vaccinare (de exemplu, rujeolă, oreion, rubeolă și poliomielită) (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară vreo ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vârsta > 65 ani).

Mod de administrare

Soluția preparată de MabThera trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o linie venoasă specifică. Nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Pacienții vor fi monitorizați cu atenție pentru a se depista instalarea sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4). În cazul pacienților care prezintă manifestări ale unor reacții severe, în special dispnee severă, bronhospasm sau hipoxie, perfuzia trebuie întreruptă imediat. Pacienții cu limfom non-Hodgkin trebuie apoi evaluați pentru depistarea dovezilor de sindrom de liză tumorală, incluzând teste de laborator adecvate și radiografiile toracice pentru a se verifica existența unei infiltrări pulmonare. În cazul tuturor pacienților, perfuzia nu va fi reluată până la remisiunea completă a tuturor simptomelor și normalizarea valorilor testelor de laborator și rezultatelor radiografiei. În această etapă, perfuzia poate fi reluată cu cel mult jumătate din viteza anterioară. În cazul în care se manifestă aceleași reacții adverse grave, se va lua în considerare întreruperea tratamentului, pe baza evaluării individuale.

Reacțiile ușoare și moderate la perfuzie (IRR) (pct. 4.8) răspund, în general, la reducerea vitezei de perfuzie. Viteza de perfuzie poate fi crescută după ameliorarea simptomelor.

Prima perfuzie

Viteza de perfuzie inițială recomandată este de 50 mg/oră; după primele 30 minute, aceasta poate fi crescută treptat cu câte 50 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Perfuziile ulterioare

Toate indicațiile

Dozele ulterioare de MabThera pot fi perfuzate inițial cu o viteză de 100 mg/oră și crescute apoi cu câte 100 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Pacienții copii și adolescenți – limfom non-Hodgkin

Prima perfuzie

Viteza de perfuzie inițială recomandată este de 0,5 mg/kg/oră (maximum 50 mg/oră); aceasta poate fi crescută treptat cu câte 0,5 mg/kg/oră, la intervale de 30 minute, dacă nu apar reacții de hipersensibilitate sau reacții asociate perfuziei, până la maximum 400 mg/oră.

Perfuziile ulterioare

Dozele ulterioare de MabThera pot fi perfuzate inițial cu o viteză de 1 mg/kg/oră (maximum 50 mg/oră); aceasta poate fi crescută treptat cu câte 1 mg/kg/oră la intervale de 30 minute până la maximum 400 mg/h.

Doar poliartrită reumatoidă

Schemă de perfuzare alternativă, ulterioară, mai rapidă:

Dacă pacienții nu au avut o reacție gravă legată de perfuzie cu prima perfuzie sau următoarele perfuzii la o doză de 1000 mg MabThera administrate conform schemei standard de perfuzare, poate fi administrată o perfuzie mai rapidă pentru a doua perfuzie sau următoarele perfuzii folosind aceeași concentrație ca în perfuziile anterioare (4 mg/ml la un volum de 250 ml). Începeți cu o rată de 250 mg/oră în primele 30 minute și apoi 600 mg/oră în următoarele 90 minute. Dacă este tolerată o perfuzare mai rapidă, această schemă de perfuzare poate fi utilizată la administrarea perfuziilor ulterioare.

Pacienților care suferă de boli cardiovasculare semnificative din punct de vedere clinic, inclusiv aritmii sau care au avut reacții anterioare grave legate de perfuzie la orice terapie biologică prealabilă sau la rituximab, nu trebuie să li se administreze perfuzia mai rapidă.

4.3 Contraindicații

Contraindicații pentru utilizarea în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Contraindicații pentru utilizarea în poliartrita reumatoidă, granulomatoza cu poliangeită, poliangeita microscopică și pemfigus vulgar

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Insuficiență cardiacă severă (clasa IV New York Heart Association) sau boală cardiacă necontrolată, severă (vezi pct. 4.4 pentru informații privind alte boli cardiovasculare).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Toți pacienții tratați cu MabThera pentru poliartrită reumatoidă, GPA, MPA sau pemfigus vulgar trebuie să primească un card de atenționare a pacientului la fiecare perfuzie. Cardul de atenționare conține informații importante de siguranță pentru pacienți privind riscul potențial crescut de infecții, inclusiv leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Au fost raportate cazuri foarte rare de LPM letală ca urmare a utilizării MabThera. Pacienții trebuie să fie monitorizați la intervale regulate pentru orice simptom neurologic nou sau agravat sau semne care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă este suspectată o LMP, doza ulterioară nu trebuie administrată până când LMP este exclusă. Medicul trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele sunt sugestive pentru disfuncția neurologică și dacă sunt, trebuie văzut dacă aceste simptome sunt posibil sugestive pentru LMP. Efectuarea unui consult de către un neurolog trebuie considerată ca fiind indicată clinic.

Dacă există orice îndoială, trebuie luate în considerare noi evaluări, inclusiv investigare RMN preferabil cu contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN-ul virusului JC și evaluări neurologice repetate.

Medicul trebuie să fie atent în special la simptomele sugestive pentru LMP pe care pacientul ar putea să nu le observe (de exemplu simptome cognitive, neurologice sau psihice). Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își informeze despre tratamentul lor partenerii sau persoanele care îi îngrijesc, întrucât aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

Dacă un pacient manifestă LMP, tratamentul cu MabThera trebuie întrerupt permanent.

După reechilibrarea imunitară la pacienții imunocompromiși cu LMP, a fost observată o stabilizare sau îmbunătățirea stării pacienților. Rămâne necunoscut dacă descoperirea precoce a LMP sau suspendarea terapiei de MabThera poate duce la stabilizare similară sau rezultat îmbunătățit.

Limfom non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică

Reacții legate de perfuzie

Tratamentul cu MabThera este asociat cu apariția de reacții legate de administrare/perfuzie care pot fi legate de eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Este posibil ca sindromul de eliberare de citokine să nu poată fi deosebit din punct de vedere clinic de reacțiile de hipersensibilitate acută.

Acest grup de reacții care include sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală și reacții anafilactice și de hipersensibilitate, este descris mai jos. Acestea nu sunt legate în mod specific de calea de administrare a MabThera și pot fi observate la ambele forme farmaceutice.

În perioada ulterioară punerii pe piață a formei farmaceutice cu administrare intravenoasă a MabThera, au fost raportate reacții severe legate de perfuzie cu evoluție letală, cu un interval de debut variind de la 30 minute la 2 ore de la începerea primei perfuzii de MabThera administrat intravenos. Ele au fost caracterizate de evenimente pulmonare și în unele cazuri, au inclus liză tumorală rapidă și caracteristici ale sindromului de liză tumorală, la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, hipotensiune arterială, urticarie, angioedem și alte simptome (vezi pct. 4.8).

Sindromul sever de eliberare de citokine se caracterizează prin dispnee marcată, adesea însoțită de bronhospasm și hipoxie la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, urticarie și angioedem. Acest sindrom poate fi asociat cu unele caracteristici ale sindromului de liză tumorală ca de exemplu hiperuricemie, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, insuficiență renală acută, creșterea lactat dehidrogenazei (LDH) și poate fi asociat cu insuficiență respiratorie acută și deces. Insuficiența respiratorie acută poate fi însoțită de evenimente precum infiltrația interstițială pulmonară sau edem, vizibile la radiografia toracică. Acest sindrom se manifestă adesea în interval de una sau două ore de la începerea primei perfuzii. Pacienții cu insuficiență respiratorie în antecedente sau cei cu infiltrație tumorală pulmonară pot prezenta un risc crescut și trebuie tratați cu o atenție deosebită. În cazul pacienților care dezvoltă un sindrom sever de eliberare de citokine, se va întrerupe imediat perfuzia (vezi pct. 4.2) și se va administra un tratament simptomatic intensiv. Dat fiind faptul că ameliorarea inițială a simptomelor clinice poate fi urmată de o deteriorare, pacienții trebuie atent monitorizați până când sindromul de liză tumorală și infiltrarea pulmonară se vor stabiliza sau vor dispărea. Tratamentul ulterior al pacienților după remisiunea completă a semnelor și simptomelor a avut rareori ca rezultat repetarea sindromului sever de eliberare de citokine.

Pacienții cu o încărcătură tumorală mare sau cu un număr mare de celule maligne circulante ($\geq 25 \times 10^9/l$), cum sunt pacienții cu LLC, care în mod special prezintă un risc mai mare de manifestare a unui sindrom sever de eliberare de citokine, trebuie să fie tratați cu maximă prudență. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați foarte atent pe tot parcursul primei perfuzii. La acești pacienți se va avea în vedere utilizarea unei viteze reduse a perfuziei la prima administrare sau o împărțire a dozei pe durata a două zile în timpul primului ciclu și pentru orice cicluri ulterioare dacă numărul de limfocite este încă $> 25 \times 10^9/l$.

La 77% dintre pacienții tratați cu MabThera au fost observate reacții adverse legate de administrarea perfuziei de toate tipurile (inclusiv sindromul de eliberare de citokine însoțit de hipotensiune arterială și bronhospasm la 10% dintre pacienți) vezi pct. 4.8. Aceste simptome sunt în general reversibile ca urmare a întreruperii perfuziei cu MabThera și administrării unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional, a oxigenului, a unei soluții saline administrate intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pentru reacțiile severe se vor consulta datele de mai sus referitoare la sindromul de eliberare de citokine.

Au fost raportate reacții anafilactice și alte reacții de hipersensibilitate, ca urmare a administrării intravenoase de proteine. Spre deosebire de sindromul de eliberare de citokine, reacțiile de hipersensibilitate apar, de obicei, la câteva minute de la debutul perfuziei. Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să se afle la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul apariției unei reacții alergice în timpul administrării MabThera. Manifestările clinice ale anafilaxiei pot fi similare celor ale sindromului de eliberare de citokine (descrie mai sus). Reacțiile atribuite hipersensibilității au fost constatate mai rar decât cele atribuite eliberării de citokine.

Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă.

Întrucât în decursul administrării MabThera poate să apară hipotensiune arterială, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de începerea administrării medicamentului.

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu MabThera au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace și/sau chimioterapie cardiotoxică trebuie atent monitorizați.

Toxicitate hematologică

Deși MabThera în monoterapie nu are potențial mielosupresiv, se va acorda o atenție deosebită atunci când se preconizează administrarea tratamentului unor pacienți la care numărul neutrofilelor este $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, întrucât experiența clinică referitoare la această categorie de pacienți este limitată. MabThera a fost utilizată pentru tratamentul a 21 pacienți care au fost supuși transplantului autolog de măduvă osoasă și la alte grupuri de risc cu funcție medulară presupus redusă, fără a se constata mielotoxicitate.

În timpul terapiei cu MabThera trebuie să se monitorizeze regulat hemograma completă, inclusiv verificarea numărului neutrofilelor și trombocitelor.

Infecții

În timpul tratamentului cu MabThera se pot produce infecții serioase, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). MabThera nu trebuie administrată la pacienții cu o infecție activă, severă (de exemplu tuberculoză, sepsis și infecții oportuniste, vezi pct. 4.3).

Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu MabThera la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispuce ulterior pacienții la infecții grave (vezi pct. 4.8).

La subiecții aflați în tratament cu medicamentul MabThera, s-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv hepatită fulminantă finalizată cu deces. Totodată, majoritatea subiecților erau expuși și la chimioterapie citotoxică. Informații limitate provenite dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți cu LLC refractară/cu recăderi sugerează că tratamentul cu MabThera poate avea drept efect și înrăutățirea rezultatului infecțiilor primare cu virusul hepatitei B. Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul MabThera, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul MabThera. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în timpul utilizării după punerea pe piață a MabThera în LNH și LLC (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților au primit MabThera în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu MabThera nu a fost studiată pentru pacienții cu LNH și LLC, de aceea vaccinurile virale vii nu sunt recomandate. Pacienții tratați cu MabThera pot primi vaccinuri inactivate; totuși, cu vaccinurile inactivate, ratele de răspuns pot fi scăzute. Într-un studiu nerandomizat, pacienții adulți cu LNH cu grad scăzut cu recădere care au primit MabThera în monoterapie când au fost comparați cu grupurile de control cu voluntari sănătoși netratați, au avut o rată de răspuns mai scăzută la vaccinarea rapel antitetanic (16% vs. 81%) și la neoantigenul Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% vs. 76% la o determinare de > 2 ori mai mare a titrului de anticorpi). Pentru pacienții cu LLC sunt presupuse rezultate similare luând în considerare asemănările dintre cele două afecțiuni, dar aceasta nu a fost investigată în studii clinice.

Media titrurilor de anticorpi împotriva unui grup de antigene (*Streptococcus pneumoniae*, virus gripal A, parotidită epidemică, rubeolă, varicelă) înainte de tratament s-a menținut pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după tratamentul cu MabThera.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct.4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea MabThera, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile numai date limitate pentru pacienții cu vârsta sub 3 ani. Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA) și pemfigus vulgar

Populația cu poliartrită reumatoidă care nu a fost tratată cu metotrexat (MTX)

La pacienții care nu au fost tratați cu MTX nu este recomandată administrarea de MabThera deoarece nu a fost stabilită o relație beneficiu-risc favorabilă.

Reacții legate de perfuzie

Tratamentul cu MabThera este asociat cu reacții legate de perfuzie (IRR), ce pot fi asociate cu eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici.

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate la pacienți cu poliartrită reumatoidă IRR severe, finalizate cu deces. În poliartrita reumatoidă, majoritatea evenimentelor legate de perfuzie raportate în studiile clinice au fost de severitate ușoară până la moderată. Cele mai frecvente simptome au fost reacțiile alergice cum ar fi cefalee, prurit, iritație faringiană, hiperemie facială, erupție cutanată, urticarie, hipertensiune și pirexie. În general, proporția pacienților care au prezentat orice reacție determinată de perfuzie a fost mai mare după prima perfuzie decât după următoarea perfuzie a oricărei serii de tratament. Incidența IRR a scăzut cu următoarele serii de tratament (vezi pct. 4.8). Reacțiile raportate au fost, de obicei, reversibile la reducerea vitezei de perfuzare sau a întreruperii perfuziei de MabThera și administrarea unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional, a oxigenului, a unei soluții saline administrată intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare trebuie atent monitorizați. În funcție de severitatea IRR și de măsurile ce trebuie luate, tratamentul cu MabThera trebuie întrerupt temporar sau permanent. În cele mai multe cazuri, perfuzia poate fi reluată cu o viteză redusă cu 50% (de exemplu, de la 100 mg/oră la 50 mg/oră), după remiterea completă a simptomelor.

Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să fie la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul unor asemenea manifestări, în timpul administrării MabThera.

Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării MabThera la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată (NYHA, clasa III) sau boală cardiovasculară necontrolată, severă. La pacienții tratați cu MabThera s-a observat că afecțiunile cardiace ischemice preexistente devin simptomatice, cum ar fi angina pectorală și, de asemenea, s-au observat fibrilație atrială și flutter. Ca urmare, la pacienții cu antecedente cardiace cunoscute și la cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare, riscul complicațiilor cardiovasculare ca urmare a reacțiilor legate de perfuzie trebuie luat în considerare înaintea inițierii tratamentului cu MabThera și pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul administrării. Deoarece hipotensiunea poate apărea în timpul perfuziei cu MabThera, trebuie luată în considerare întreruperea medicației antihipertensive cu 12 ore înaintea perfuziei cu MabThera.

IRR la pacienții cu GPA, MPA și pemfigus vulgar au fost în concordanță cu cele observate în studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (vezi pct. 4.8).

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu MabThera au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace trebuie atent monitorizați (vezi Reacții legate de perfuzie, de mai sus).

Infecții

Pe baza mecanismului de acțiune al MabThera și cunoscând faptul că celulele B joacă un rol important în menținerea unui răspuns imun normal, pacienții prezintă un risc crescut de infecții după tratamentul cu MabThera (vezi pct.5.1). În timpul tratamentului cu MabThera pot apărea infecții grave, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). MabThera nu se administrează la pacienții cu infecții severe, active (de exemplu tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis, vezi pct. 4.3) sau la pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, în cazurile în care valorile CD4 sau CD8 sunt foarte scăzute). Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu MabThera la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispuce ulterior pacienții la infecții grave, de exemplu, hipogamaglobulinemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă determinarea valorilor imunoglobulinelor înaintea inițierii tratamentului cu MabThera.

Pacienții care raportează semne și simptome de infecție după terapia cu MabThera trebuie evaluați cu promptitudine și tratați corespunzător. Înaintea administrării unei cure ulterioare de MabThera, pacienții trebuie reevaluați pentru identificarea oricărui risc potențial de infecții.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) letală ca urmare a utilizării MabThera pentru tratamentul poliartritei reumatoide și afecțiunilor autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Infecții cu hepatita B

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, GPA și MPA cărora li se administrează MabThera au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, incluzând cazuri cu rezultat letal.

Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul MabThera, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul MabThera. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Neutropenie cu debut întârziat

Înainte fiecărei serii de tratament cu MabThera, în mod regulat până la 6 luni după întreruperea tratamentului și la apariția semnelor sau simptomelor de infecție, trebuie măsurate valorile neutrofilelor din sânge (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea MabThera, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Imunizare

Înainte de tratamentul cu MabThera, medicii trebuie să reevalueze statusul vaccinării pacienților și, pacienții trebuie să fie aduși la zi, dacă este posibil, cu toate imunizările care sunt în acord cu ghidurile curente de imunizare. Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de prima administrare de MabThera.

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu MabThera nu a fost studiată. De aceea, vaccinarea cu vaccinuri virale vii atenuate nu este recomandată în timpul terapiei cu MabThera sau în timpul depleției de celule B periferice.

Pacienții tratați cu MabThera pot primi vaccinuri inactivate; totuși, ratele de răspuns cu vaccinuri inactivate pot fi scăzute. Într-un studiu clinic randomizat, pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu MabThera și metotrexat au avut rate de răspuns comparabile la rapelul antitetanic (39% vs. 42%), rate scăzute la vaccinul pneumococic polizaharidic (43% vs. 82% la cel puțin 2 serotipuri de anticorpi pneumococici) și neoantigenul KLH (47% vs. 93%), administrate la 6 luni după tratamentul cu MabThera, comparativ cu pacienții care au primit numai metotrexat. Dacă sunt necesare vaccinuri inactivate în timpul terapiei cu MabThera, acestea trebuie finalizate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea următoarei cure de MabThera.

În experiența globală de tratament repetat cu MabThera pe durata unui an în poliartrita reumatoidă, proporțiile de pacienți cu titruri pozitive de anticorpi împotriva *S. pneumoniae*, gripei, rubeolei, varicelei și tetanosului toxoid au fost în general similare cu proporțiile la momentul inițial.

Utilizarea concomitentă/secvențială a altor DMARD în poliartrita reumatoidă

Utilizarea concomitentă de MabThera și medicații antireumatice, altele decât cele specificate în indicațiile și dozele pentru poliartrita reumatoidă, nu este recomandată.

Nu există date suficiente din studiile clinice pentru o evaluare completă a siguranței utilizării secvențiale a altor DMARD (inclusiv inhibitori TNF) după terapia cu MabThera (vezi pct. 4.5). Datele disponibile indică faptul că rata infecțiilor relevante clinic este neschimbată când aceste terapii sunt utilizate la pacienții tratați anterior cu MabThera, totuși pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor de infecție, dacă se administrează agenți biologici și/sau DMARD după terapia cu MabThera.

Malignitate

Imunomodulatele pot crește riscul de malignitate. Cu toate acestea, datele disponibile nu sugerează un risc crescut de malignitate pentru rituximab, utilizat în indicațiile afecțiunilor autoimune dincolo de cel asociat deja cu afecțiunea autoimună asociată.

Excipienți

Acest medicament conține 2,3 mmoli (sau 52,6 mg) de sodiu per flacon de 10 ml și 11,5 mmoli (sau 263,2 mg) de sodiu per flacon de 50 ml, echivalent cu 2,6% (pentru flaconul de 10 ml) și 13,2% (pentru flaconul de 50 ml) din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS, de 2 g pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În prezent, există date limitate referitoare la posibile interacțiuni medicamentoase ale MabThera.

La pacienții cu LLC, administrarea concomitentă cu MabThera nu pare a avea efect asupra farmacocineticii fludarabinei sau ciclofosfamidei. În plus, nu a existat niciun efect aparent al fludarabinei și ciclofosfamidei asupra farmacocineticii MabThera.

Administrarea concomitentă cu metotrexat nu are efect asupra farmacocineticii MabThera la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Pacienții cu titruri de anticorpi umani anti-șoarece (HAMA) sau anticorpi anti-medicament (ADA) pot dezvolta reacții alergice sau de hipersensibilitate atunci când li se administrează alți anticorpi monoclonali pentru diagnostic sau tratament.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, 283 pacienți au primit ulterior terapie cu un DMARD biologic după terapia cu MabThera. La acești pacienți rata infecțiilor clinic relevante în timpul terapiei cu

MabThera a fost de 6,01 din 100 pacienți pe an, comparativ cu 4,97 din 100 pacienți pe an după terapia cu un DMARD biologic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Datorită timpului mare de retenție a rituximab la pacienții cu depleție a celulelor B, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 12 luni după tratamentul cu MabThera.

Sarcina

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează bariera fetoplacentară.

Numărul de celule B la nou-născuții umani, după expunerea maternă la MabThera, nu a fost analizat în studiile clinice. Deși nu există date adecvate și bine controlate din studii la femei gravide, totuși, au fost raportate depleția tranzitorie a celulelor B și limfocitopenie la unii sugari ai căror mame au fost expuse la MabThera în timpul sarcinii. Efecte similare au fost observate în studiile la animale (vezi pct.5.3). Din aceste motive, MabThera nu trebuie administrată femeilor gravide decât dacă beneficiile posibile justifică riscul potențial.

Alăptarea

Datele limitate privind excreția rituximabului în laptele matern sugerează niveluri foarte scăzute de lapte (doza relativă la sugar mai mică de 0,4%). Puține cazuri de monitorizare a sugarilor alăptați descriu creșterea și dezvoltarea normală până la 1,5 ani. Cu toate acestea, deoarece aceste date sunt limitate și rezultatele pe termen lung ale sugarilor alăptați rămân necunoscute, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu rituximab și în mod optim timp de 12 luni după încheierea tratamentului cu rituximab.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au relevat efecte negative ale rituximab asupra organelor de reproducere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele MabThera asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deși activitatea farmacologică și reacțiile adverse constatate până în prezent sugerează faptul că MabThera nu ar avea vreo influență sau ar avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Experiența din limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică, la pacienții adulți

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță pentru MabThera în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică se bazează pe datele pacienților din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. Acești pacienți au fost tratați fie cu MabThera în monoterapie (ca terapie de inducție sau terapie de întreținere după terapia de inducție) sau în asocieri cu chimioterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate la pacienții tratați cu MabThera au fost IRR care au apărut la majoritatea pacienților în timpul primei perfuzii. Incidența simptomelor legate de perfuzie scade substanțial cu perfuziile ulterioare și este mai mică de 1% după opt doze de MabThera.

În timpul studiilor clinice, evenimentele infecțioase (predominant bacteriene și virale) au apărut la aproximativ 30-55% dintre pacienții cu LNH și la 30-50% dintre pacienți cu LLC.

Cele mai frecvent raportate sau observate reacții adverse grave au fost:

- IRR (incluzând sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală), vezi pct. 4.4.
- Infecțiile, vezi pct. 4.4.
- Evenimentele cardiovasculare, vezi pct. 4.4.

Alte RA grave raportate au inclus reactivarea hepatitei B și LMP (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele RA raportate la MabThera în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt listate în Tabelul 3. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul oricărui grup de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

RA identificate numai în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată sunt enumerate sub “cu frecvență necunoscută”.

Tabel 3 RA raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață la pacienții cu LNH și LLC tratați cu MabThera în monoterapie/întreținere sau în asociere cu chimioterapie

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecții bacteriene, infecții virale, +bronșite	sepsis, +pneumonie, +infecție febrilă, +herpes zoster, +infecții ale tractului respirator, infecții fungice, infecții de etiologie necunoscută, +bronșite acute, +sinuzite, hepatită B ¹		infecții virale grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie, leucopenie, +neutropenie febrilă, +trombocitopenie	anemie, +pancitopenie, +granulocitopenie	tulburări de coagulare, anemie aplastică, anemie hemolitică, limfadenopatie		creșterea tranzitorie a valorilor serice de IgM ³	neutropenie tardivă ³
Tulburări ale sistemului imunitar	reacții legate de perfuzie ⁴ , angioedem	hipersensibilitate		anafilaxie	sindrom de liză tumorală, sindrom de eliberare de citokine ⁴ , boala serului	trombocitopenie reversibilă acută legată de perfuzie ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, scădere în greutate, edem periferic, edem facial, creșterea valorilor LDH, hipocalcemie				
Tulburări psihice			depresie, nervozitate			

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos		parestezie, hipoestezie, agitație, insomnie, vasodilatație, amețeli, anxietate	disgeuzie		neuropatie periferică, paralizia nervului facial ⁵	neuropatie cerebrală, pierderea altor simțuri ⁵
Tulburări oculare		tulburări de lacrimație, conjunctivită			pierdere severă a vederii ⁵	
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus, otalgie				pierderea auzului ⁵
Tulburări cardiace		+infarct miocardic ⁴ și ⁶ , aritmie, +fibrilație atrială, tahicardie, +tulburări cardiace	+insuficiență ventriculară stângă, +tahicardie supraventriculară, +tahicardie ventriculară, +angină pectorală, +ischemie miocardică, bradicardie	tulburări cardiace grave ⁴ și ⁶	insuficiență cardiacă ⁴ și ⁶	
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială			vasculită (predominant cutanată), vasculită leucocitoclastică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		bronhospasm ⁴ , tulburări respiratorii, dureri toracice, dispnee, intensificarea tusei, rinită	astm bronșic, bronșiolită obliterantă, tulburări pulmonare, hipoxie	afecțiuni pulmonară interstițială ⁷	insuficiență respiratorie ⁴	infiltrate pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	greață	vărsături, diaree, dureri abdominale, disfagie, stomatită, constipație, dispepsie, anorexie, iritație faringiană	distensie abdominală		perforație gastro-intestinală ⁷	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupție cutanată, +alopecie	urticarie, transpirații, transpirații nocturne, +afecțiuni cutanate			afecțiuni cutanate buloase severe, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) ⁷	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		hipertonie, mialgie, artralgie, dorsalgii, dureri cervicale, durere				
Tulburări renale și ale căilor urinare					insuficiență renală ⁴	

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, frison, astenie, cefalee	durere la nivelul tumorii, hiperemie facială, stare generală de rău, sindrom pseudo-gripal, ⁺ oboseală, ⁺ frison, ⁺ insuficiență multiplă de organe ⁴	durere la locul de perfuzie			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgG					

Pentru fiecare termen, calcularea frecvenței s-a bazat pe reacțiile de toate gradele (de la ușoare la severe), cu excepția termenilor marcați cu "+" pentru care calcularea frecvenței s-a bazat numai pe reacțiile severe (\geq grad 3 NCI criterii comune de toxicitate). Au fost raportate numai reacțiile cu cea mai mare frecvență din studiile clinice

¹ include reactivări și infecții primare; frecvența s-a bazat pe schema R-FC în LLC cu recăderi/refractoră

² vezi de asemenea pct. infecții de mai jos

³ vezi de asemenea pct. reacții adverse hematologice de mai jos

⁴ vezi de asemenea pct. reacții legate de perfuzie de mai jos. Rar au fost raportate cazuri letale

⁵ semne și simptome ale neuropatiei cerebrale apărute la momente diferite pînă la câteva luni după terminarea terapiei cu MabThera

⁶ observate în principal la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și/sau chimioterapie cardiotoxică și au fost asociate mai ales cu reacțiile legate de perfuzie

⁷ include cazuri letale

Următorii termeni au fost raportați ca evenimente adverse în timpul studiilor clinice, totuși, au fost raportați cu o incidență similară sau mai scăzută în brațele cu MabThera comparativ cu brațele de control: hematotoxicitate, infecție neutropenică, infecția tractului urinar, tulburări senzoriale, pirexie.

Semne și simptome sugestive unei reacții legate de perfuzie au fost raportate la mai mult de 50% dintre pacienții din studiile clinice și au fost predominant observate în timpul primei perfuzii, de obicei în primele două ore. Aceste simptome au cuprins în principal febră, frisoane, rigiditate. Alte simptome au inclus hiperemie facială, angioedem, bronhospasm, vărsături, greață, urticarie/erupție cutanată, fatigabilitate, cefalee, iritație faringiană, rinită, prurit, durere, tahicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, dispnee, dispepsie, astenie și aspecte ale sindromului de liză tumorală. Reacții grave legate de perfuzie (cum ar fi bronhospasm, hipotensiune arterială) au apărut la până la 12% dintre cazuri. Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă. Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, ca de exemplu angina pectorală sau insuficiența cardiacă congestivă sau tulburări cardiace grave (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, fibrilație atrială), edemul pulmonar, insuficiență multiplă de organe, sindromul de liză tumorală, sindromul de eliberare de citokine, insuficiența renală și insuficiența respiratorie au fost raportate cu frecvență mai mică sau necunoscută. Incidența simptomelor legate de perfuzie a scăzut substanțial cu perfuziile ulterioare și apare la < 1% dintre pacienți până la ciclul opt de terapie cu MabThera.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

MabThera a indus scăderea numărului celulelor B la 70-80% din pacienți, dar a fost asociată cu o scădere a nivelului imunoglobulinelor serice doar la un număr mic de pacienți.

Infecții localizate cu candida și Herpes zoster au fost raportate cu o incidență mai mare în brațul care conține MabThera din studiile randomizate. Infecții grave au fost raportate la aproximativ 4% dintre pacienți tratați cu MabThera în monoterapie. Frecvențe mai mari de infecții generale, inclusiv infecții de grad 3 sau 4, au fost observate în timpul tratamentului de întreținere cu MabThera de până la 2 ani comparativ cu observația. În decursul unei perioade de tratament de 2 ani, nu s-a raportat o toxicitate cumulativă în ceea ce privește infecțiile. În plus, alte infecții virale grave, fie noi, reactivate sau agravate, dintre care unele au fost letale, au fost raportate în timpul tratamentului cu MabThera.

Majoritatea pacienților au fost tratați cu MabThera în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem. Exemple de aceste infecții virale grave sunt infecțiile determinate de virusuri herpetice (Citomegalovirus, Virus Varicelo-Zosterian și Virus Herpes Simplex), virusul JC (leocoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)) și virusul hepatitic C. În studiile clinice au fost raportate, de asemenea, cazuri de LMP letală apărută după progresia bolii și repetarea tratamentului. Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, majoritatea acestora fiind la pacienții la care s-a administrat MabThera în asociere cu chimioterapie citotoxică. La pacienții cu LLC cu recăderi/refractoră, incidența infecției cu virus hepatic B grad 3/4 (reactivare și infecție primară) a fost de 2% pentru R-FC vs. 0% pentru FC. La pacienții expuși la MabThera cu sarcom Kaposi preexistent s-a observat progresia sarcomului Kaposi. Aceste cazuri au apărut în indicații neaprobate și majoritatea pacienților erau HIV pozitivi.

Reacții adverse hematologice

În studiile clinice cu MabThera în monoterapie administrată pentru 4 săptămâni, afectările hematologice au apărut la un număr mic de pacienți și au fost în general ușoare și reversibile. Neutropenie severă (grad 3/4) a fost raportată la 4,2% din numărul pacienților, anemie severă a fost raportată la 1,1% dintre pacienți și trombocitopenie severă a fost raportată la 1,7% dintre pacienți. În timpul terapiei de întreținere cu MabThera de până la 2 ani, leucopenia (5% vs. 2%, grad 3/4) și neutropenia (10% vs. 4%, grad 3/4) au fost raportate cu o incidență mai mare comparativ cu observația. Incidența trombocitopeniei a fost scăzută (< 1%, grad 3/4) și nu au fost diferențe între brațele de studiu. În timpul curei de tratament în studiile cu MabThera în asociere cu chimioterapie, leucopenia grad 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% în LLC netratată anterior), pancitopenia (R-FC 3% vs. FC 1% în LLC netratată anterior) au fost obișnuit raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu chimioterapia singură. Totuși, incidența mai mare a neutropeniei la pacienții tratați cu MabThera și chimioterapie nu a fost asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor și infestărilor comparativ cu pacienții tratați numai cu chimioterapie. Studiile în LLC netratată anterior și cu recăderi/refractoră au stabilit că până la 25% dintre pacienții tratați cu R-FC au prezentat neutropenie prelungită (definită ca numărul neutrofilelor care rămâne sub $1 \times 10^9/l$ între zilele 24 și 42 după ultima doză) sau apărută cu un debut întârziat (definită ca numărul neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ la mai mult de 42 zile după ultima doză la pacienții fără antecedente de neutropenie prelungită sau care s-au recuperat înainte de ziua 42) după tratamentul cu MabThera plus FC. Nu au fost diferențe raportate pentru incidența anemiei. Au fost raportate unele cazuri de neutropenie tardivă apărută la mai mult de patru săptămâni după ultima perfuzie de MabThera. În studiile clinice de primă linie în LLC, pacienții cu stadiul C Binet au avut mai multe reacții adverse în brațul R-FC comparativ cu cei din brațul FC (R-FC 83% vs. FC 71%). În studiul clinic în LLC cu recăderi/refractoră a fost raportată trombocitopenie grad 3/4 la 11% dintre pacienți în grupul R-FC comparativ cu 9% dintre pacienți în grupul FC.

În studiile clinice cu MabThera la pacienți cu macroglobulinemie Waldenstrom s-a observat creșterea tranzitorie a nivelurilor serice ale IgM după inițierea terapiei, care a putut fi asociată cu hipervâscozitate și simptome asociate. De obicei, creșterea tranzitorie a IgM a revenit cel puțin la nivelul inițial în următoarele 4 luni.

Reacții adverse cardiovasculare

Reacțiile cardiovasculare în timpul studiilor clinice cu MabThera în monoterapie au fost raportate la 18,8% din pacienți, cele mai frecvent raportate evenimente fiind hipotensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Au fost raportate cazuri de aritmii grad 3 sau 4 (inclusiv tahicardie ventriculară și supraventriculară) și angină pectorală în timpul perfuziei. În timpul terapiei de întreținere, incidența tulburărilor cardiace de grad 3/4 a fost comparabilă între pacienții tratați cu MabThera și cei din observație. Evenimentele cardiace au fost raportate ca evenimente adverse grave (inclusiv fibrilație atrială, infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă, ischemie miocardică) la 3% dintre pacienții tratați cu MabThera comparativ cu < 1% dintre cei aflați pe observație. În studiile care au evaluat MabThera în asociere cu chimioterapie, incidența aritmiilor cardiace de grad 3 și 4, predominant aritmii supraventriculare cum ar fi tahicardia și flutter/fibrilație atrială, a fost mai mare în grupul R-CHOP (14 pacienți, 6,9%) comparativ cu grupul CHOP (3 pacienți, 1,5%). Toate aceste aritmii au apărut, fie în contextul perfuziei cu MabThera sau asociate cu condiții predispozante cum ar

fi febra, infecția, infarctul miocardic acut sau afecțiuni respiratorii și cardiovasculare preexistente. Nu s-a observat o diferență între grupul R-CHOP și CHOP în incidența altor evenimente cardiace de grad 3 și 4 incluzând insuficiența cardiacă, boală miocardică și manifestări de boală arterială coronariană. În LLC, incidența globală a afecțiunilor cardiace de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4% R-FC, 3% FC) și cel din LLC cu recăderi/refractoră (4% R-FC, 4% FC).

Aparat respirator

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, unele finalizate cu deces.

Tulburări neurologice

În timpul perioadei de tratament (faza tratamentului de inducție conținând R-CHOP pentru cel mult opt cicluri), patru pacienți (2%) din grupul R-CHOP, toți cu factori de risc cardiovascular, au prezentat accidente tromboembolice cerebrovasculare în timpul primului ciclu de tratament. Nu a fost nicio diferență între cele două grupuri de tratament privind incidența altor evenimente tromboembolice. În schimb, trei pacienți din grupul CHOP (1,5%) au prezentat evenimente cerebrovasculare care au apărut în perioada următoare tratamentului. În LLC, incidența globală a afecțiunilor sistemului nervos de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4% R-FC, 4% FC) și cel din LLC cu recăderi/refractoră (3% R-FC, 3% FC).

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții care au primit MabThera pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin au fost observate cazuri de perforații gastro-intestinale, care au dus în unele cazuri la deces. În majoritatea acestor cazuri, MabThera a fost administrată cu chimioterapie.

Valorile IgG

În studiul clinic care a evaluat terapia de întreținere cu MabThera în limfomul folicular refractar/recidivat, valorile mediane IgG au fost sub limita inferioară a valorilor normalului (LIN) (< 7 g/l) după tratamentul de inducție în ambele grupuri, observațional și MabThera. În grupul observațional, valoarea mediană IgG a crescut ulterior peste LIN, dar a rămas constantă în grupul cu MabThera. Proporția de pacienți cu valorile IgG sub LIN a fost de aproximativ 60% în grupul cu MabThera pentru perioada de tratament de 2 ani, în timp ce în grupul observațional a scăzut (36% după 2 ani).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu MabThera a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Grupe speciale de pacienți - MabThera în monoterapie

Vârstnici (≥ 65 ani):

Incidența RA de toate gradele și a RA de grad 3/4 a fost similară la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani).

Pacienți cu masă tumorală mare

Pacienții cu masă tumorală mare au avut o incidență mai mare a RA de grad 3/4 față de pacienții fără această formă a bolii (25,6% vs. 15,4%). Incidența RA de orice tip a fost similară în ambele grupuri.

Un nou ciclu de monoterapie

Procentul pacienților cu mai multe cicluri de terapie cu MabThera la care s-au raportat RA a fost similar cu cel al pacienților care au raportat RA după expunerea pentru prima dată la terapie (orice grad și RA de grad 3/4).

Grupe speciale de pacienți - MabThera în terapie asociată

Vârstnici (≥ 65 ani)

Incidența reacțiilor adverse sanguine și limfatice de grad 3/4 a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani), cu LLC netratată anterior sau cu recăderi/refractară.

Experiența în DLBCL/BL/BAL/BLL la pacienții copii și adolescenți

Rezumatul profilului de siguranță

La pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani) cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior, a fost efectuat un studiu randomizat multicentric, deschis, de chimioterapie destinată limfomului Malin B (LMB) cu sau fără MabThera.

S-a administrat MabThera unui număr total de 309 pacienți copii și adolescenți și au fost incluși în populația de analiză de siguranță. Pacienților copii și adolescenți randomizați pentru brațul cu chimioterapie LMB și MabThera, sau înscriși în unicul braț care face parte din studiu, li s-au administrat o doză de 375 mg/m^2 suprafață corporală de MabThera și au primit în total șase perfuzii intravenoase de MabThera (două în timpul fiecăruia din cele două cicluri de tratament de inducție și una în timpul fiecăruia dintre cele două cicluri de tratament de consolidare din schema destinată LMB).

Profilul de siguranță al MabThera la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior, a fost, în general în conformitate cu tipul, natura și severitatea profilului de siguranță cunoscut la pacienții adulți cu NHL și CLL. Adăugarea de MabThera la chimioterapie a dus la o creștere a riscului unor evenimente, incluzând infecții (inclusiv sepsis), comparativ cu chimioterapia singură.

Experiența în poliartrita reumatoidă

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al MabThera în poliartrita reumatoidă se bazează pe datele de la pacienți din studii clinice și din experiența după punerea pe piață.

Profilul de siguranță al MabThera la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) severă este rezumat în secțiunile de mai jos. În studiile clinice mai mult de 3100 pacienți au primit cel puțin o cură de tratament și au fost monitorizați pentru perioade cuprinse între 6 luni și peste 5 ani; aproximativ 2400 de pacienți au urmat două sau mai multe cure de tratament, mai mult de 1000 dintre ei urmând 5 sau mai multe serii de tratament. Informațiile de siguranță colectate din timpul experienței după punerea pe piață reflectă profilul reacțiilor adverse posibile, așa cum au fost evidențiate în studiile clinice cu MabThera (vezi pct. 4.4).

Pacienților li s-a administrat $2 \times 1000 \text{ mg}$ MabThera, la interval de două săptămâni; în asociere cu metotrexat ($10\text{-}25 \text{ mg/săptămână}$). Perfuziile de MabThera au fost administrate după o perfuzie intravenoasă de 100 mg metilprednisolon; pacienților li s-a administrat, de asemenea, tratament oral cu prednison timp de 15 zile.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 4. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și

foarte rare (< 1/10000). În cadrul oricărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse, considerate a fi în legătură cu administrarea MabThera, au fost IRR. Incidența globală a IRR în studiile clinice a fost de 23% la prima perfuzie și a scăzut cu perfuziile ulterioare. IRR grave au fost mai puțin frecvente (0,5% dintre pacienți) și au fost observate predominant în timpul curei inițiale. Suplimentar reacțiilor adverse observate în studiile clinice cu MabThera în PR, în timpul perioadei de după punerea pe piață au fost raportate leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4) și reacții asemănătoare bolii serului.

Tabel 4 Sumarul reacțiilor adverse raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei după autorizare apărute la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu MabThera

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	infecția tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar	bronșite, sinuzite, gastroenterită, tinea pedis			LMP, reactivarea hepatitei B
Tulburări hematologice și limfatice		neutropenie ¹		neutropenie cu debut întârziat ²	reacții asemănătoare bolii serului
Tulburări ale sistemului imunitar	³ reacții legate de perfuzie (hipertensiune, greață, erupție cutanată, pirexie, prurit, urticarie, iritație faringiană, bufeuri, hipotensiune, rinită, rigiditate, tahicardie, fatigabilitate, durere orofaringiană, edem periferic, eritem)		³ reacții legate de perfuzie (edem generalizat, bronhospasm, wheezing, edem laringeal, edem angioneurotic, prurit generalizat, anafilaxie, reacții anafilactoide)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
Tulburări metabolice și de nutriție		hipercolesterolemie			
Tulburări psihice		depresie, anxietate			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	parestezie, migrenă, amețeli, sciatică			
Tulburări cardiace				angină pectorală, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic	flutter atrial
Tulburări gastro-intestinale		dispepsie, diaree, reflux gastro-esofagian, ulcerații la nivelul gurii, durere la nivelul abdomenului superior			

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		alopecie			necroliza epidermică toxică, (sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson ⁵
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie/durere musculo-scheletală, artroză, bursită			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgM ⁴	scăderea valorilor IgG ⁴			

¹ Categoria de frecvență provine din valorile testelor de laborator, colectate în studiile clinice în cadrul monitorizării de rutină în laborator.

² Categoria de frecvență provine din datele obținute după punerea pe piață.

³ Reacții apărute în timpul sau în decurs de 24 ore de la perfuzie. Vezi de asemenea reacțiile legate de perfuzie de mai jos. IRR pot apărea ca rezultat al hipersensibilității și/sau la mecanismul de acțiune.

⁴ Include observațiile colectate în cadrul monitorizării de rutină în laborator.

⁵ Include cazuri letale

Cure multiple de tratament

Curele multiple de tratament sunt asociate cu un profil de RA similar celui observat după prima expunere. Rata tuturor RA după prima expunere la MabThera a fost mai ridicată în timpul primelor 6 luni, scăzând după această perioadă. Aceasta este reprezentată în cea mai mare parte de IRR (cele mai frecvente în timpul primei cure de tratament), exacerbarea PR și infecții, toate acestea fiind mai frecvente în primele 6 luni de tratament.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

Cele mai frecvente RA evidențiate în timpul studiilor clinice cu MabThera au fost IRR (a se vedea Tabelul 4). Dintre cei 3189 pacienți tratați cu MabThera, 1135 (36%) au prezentat cel puțin o IRR, cu 733/3189 (23%) dintre pacienți care au experimentat o IRR după administrarea primei perfuzii la prima expunere la MabThera. Incidența IRR a scăzut cu perfuziile ulterioare. În studiile clinice, mai puțin de 1% (17/3189) dintre pacienți au prezentat o IRR gravă. În studiile clinice, nu au fost IRR gradul 4 CTC și decese determinate de IRR. Proporția evenimentelor de grad 3 CTC și de IRR care să determine întreruperea tratamentului a scăzut cu fiecare cură și au fost rare de la seria a 3-a de tratament. Premedicația cu un glucocorticoid intravenos reduce semnificativ incidența și severitatea IRR (vezi pct. 4.2 și 4.4). După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate IRR grave, finalizate cu deces.

Într-un studiu clinic realizat la pacienții cu poliartrită reumatoidă, pentru a evalua siguranța unei perfuzii de MabThera mai rapide, a fost permisă administrarea perfuziei intravenoase de 2 ore de MabThera pacienților cu PR activă moderată până la severă care nu au manifestat o RA gravă legată de perfuzie pe parcursul sau în intervalul a 24 de ore de la prima perfuzie studiată. Pacienții care au prezentat în antecedente o reacție adversă gravă legată de perfuzie la un tratament biologic pentru PR au fost excluși de la încercarea în studiu. Incidența, tipurile și severitatea RA au fost în concordanță cu cele observate în trecut. Nu au fost observate RA grave.

Infecții

Pentru pacienții tratați cu MabThera, rata globală a infecțiilor a fost de aproximativ 94 din 100 pacienți pe an. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat, în principal, în infecții ale tractului respirator și infecții ale tractului urinar. Incidența infecțiilor care au fost grave sau au necesitat antibiotic i.v. a fost de aproximativ 4 din 100 pacienți pe an. Rata infecțiilor grave nu a demonstrat o creștere semnificativă după cure multiple cu MabThera. În timpul studiilor clinice au fost raportate infecții ale tractului respirator inferior (incluzând pneumonii), cu o incidență similară în brațele cu MabThera comparativ cu brațele de control.

Au fost raportate cazuri letale de leucoencefalopatie multifocală progresivă ca urmare a utilizării MabThera pentru tratamentul afecțiunilor autoimune. Acestea includ poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții cu limfom non-Hodgkin tratați cu MabThera în asociere cu chimioterapie citotoxică (vezi limfomul non-Hodgkin). Reactivarea infecției cu hepatită B a fost, de asemenea, raportată foarte rar la pacienții cu PR tratați cu MabThera (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cardiovasculare

Reacții cardiace grave au fost raportate cu o frecvență de 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu MabThera, comparativ cu 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu placebo. Proportia pacienților care au prezentat reacții cardiace (totale sau grave) nu a crescut după curele multiple de tratament.

Evenimente neurologice

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapia.

Neutropenie

Au fost observate evenimente de neutropenie asociate tratamentului cu MabThera, dintre care majoritatea au fost tranzitorii și de severitate ușoară sau moderată. Neutropenia poate să apară la câteva luni după administrarea MabThera (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate placebo din studiile clinice, 0,94% (13/1382) dintre pacienții tratați cu MabThera și 0,27% (2/731) dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat neutropenie severă.

Evenimentele neutropenice, incluzând neutropenia severă cu debut întârziat și persistentă, au fost raportate rar după punerea pe piață, unele dintre acestea fiind asociate cu infecții letale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cu PR tratați cu MabThera a fost observată hipogamaglobulinemia (valorile IgG sau IgM sub limita inferioară normală). După scăderea valorilor IgG sau IgM, rata tuturor infecțiilor sau a infecțiilor grave nu a crescut (vezi pct. 4.4).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu MabThera a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Experiența în granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Inducția remisiunii la adulți (Studiul 1 privind GPA/MPA)

În Studiul 1 privind GPA/MPA, 99 de pacienți adulți au fost tratați pentru inducția remisiunii GPA și MPA cu MabThera (375 mg/m², o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni) și glucocorticoizi (vezi pct.5.1).

RA listate în Tabelul 5 au fost toate evenimente adverse care au apărut cu o incidență $\geq 5\%$ în grupul

tratat cu MabThera și cu o frecvență mai mare decât la cei din grupul comparator.

Tabel 5 Reacții adverse care au apărut la 6 luni la $\geq 5\%$ dintre pacienții adulți tratați cu Mabthera în Studiul 1 privind GPA/MPA, și cu o frecvență mai mare decât la cei din grupul comparator

Clasa MedDRA de aparate, organe și sisteme Reacție adversă	Rituximab (n=99)
Infecții și infestări	
Infecție la nivelul tractului urinar	7%
Bronșită	5%
Herpes zoster	5%
Rinofaringită	5%
Tulburări hematologice și limfatice	
Trombocitopenie	7%
Tulburări ale sistemului imunitar	
Sindrom de eliberare de citokine	5%
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hiperkaliemie	5%
Tulburări psihice	
Insomnie	14%
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeli	10%
Tremor	10%
Tulburări vasculare	
Hipertensiune arterială	12%
Hiperemie facială	5%
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	12%
Dispnee	11%
Epistaxis	11%
Congestie nazală	6%
Tulburări gastro-intestinale	
Diaree	18%
Dispepsie	6%
Constipație	5%
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Acnee	7%
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Spasme musculare	18%
Artralgie	15%
Dorsalgie	10%
Slăbiciune musculară	5%
Dureri musculo-scheletice	5%
Dureri la nivelul extremităților	5%
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Edem periferic	16%
Investigații diagnostice	
Valori scăzute ale hemoglobinei	6%

Tratamentul de întreținere la pacienții adulți (Studiul 2 privind GPA/MPA)

În Studiul 2 privind GPA/MPA, un număr total de 57 de pacienți adulți cu GPA activă, severă și MPA au fost tratați cu MabThera în scopul menținerii remisiunii (vezi pct. 5.1).

Tabel 6 Reacții adverse induse de medicament care au apărut la $\geq 5\%$ dintre pacienții adulți ai Studiului 2 privind GPA/MPA și a căror frecvență a fost mai mare decât în grupul comparator

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe Reacția adversă	Rituximab (n=57)
Infecții și infestări	
Bronșită	14%
Rinită	5%
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Dispnee	9%
Tulburări gastro-intestinale	
Diaree	7%
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Pirexie	9%
Simptome asemănătoare celor gripale	5%
Edem periferic	5%
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Reacții legate de perfuzie ¹	12%
¹ Detaliile referitoare la reacțiile legate de perfuzie sunt prezentate la punctul în care sunt descrise reacțiile adverse selectate.	

Profilul de siguranță general a fost concordant cu profilul de siguranță bine stabilit al MabThera pentru indicațiile aprobate privind afecțiunile autoimune, inclusiv GPA și MPA. În total, 4% dintre pacienții brațului tratat cu MabThera au prezentat reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului. Cele mai multe evenimente adverse din brațul cu MabThera au fost ușoare sau moderate ca severitate. Niciun pacient din brațul cu MabThera nu a prezentat evenimente adverse letale.

Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate ca RA induse de medicament au fost reacțiile legate de perfuzie și infecțiile.

Monitorizarea pe termen lung (Studiul 3 privind GPA/MPA)

În cadrul unui studiu observațional privind siguranța, derulat pe termen lung, 97 de pacienți cu GPA și MPA au primit tratament cu MabThera (în medie, 8 perfuzii [interval 1-28]) pe o perioadă de până la 4 ani, în funcție de practica uzuală a medicului și decizia acestuia. Profilul de siguranță general a fost concordant cu profilul de siguranță bine stabilit al MabThera în PR și GPA și MPA, nefiind raportate reacții adverse noi.

Copii și adolescenți

S-a realizat un studiu deschis, cu un singur braț, care a inclus 25 pacienți copii sau adolescenți cu GPA sau MPA activă, severă. Perioada totală de studiu a constat într-o fază de 6 luni de inducție a remisiunii, cu o perioadă de monitorizare de minimum 18 luni, până la 4,5 ani în total. În cursul fazei de monitorizare, MabThera a fost administrat conform deciziei investigatorului (17 din cei 25 de pacienți au primit tratament suplimentar cu MabThera). A fost permis tratamentul concomitent cu altă terapie imunosupresoare (vezi pct. 5.1).

RAM considerate ca evenimente adverse, au fost cele care au survenit cu o incidență $\geq 10\%$. Acestea au inclus: infecții (17 pacienți [68%] în faza de inducție a remisiunii; 23 pacienți [92%] în perioada

totală a studiului), IRR (15 pacienți [60%] în faza de inducție a remisiunii; 17 pacienți [68%] în perioada totală a studiului) și greață (4 pacienți [16%] în faza de inducție a remisiunii; 5 pacienți [20%] în perioada totală a studiului).

Pe perioada totală a studiului, profilul de siguranță al MabThera a fost similar cu cel raportat în decursul fazei de inducție a remisiunii.

Profilul de siguranță al MabThera la pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA a fost similar ca tip, natură și severitate cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți, în indicațiile aprobate ale bolilor autoimune, inclusiv GPA sau MPA la pacienții adulți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

În Studiul 1 privind GPA/MPA (studiu de inducere a remisiunii la adulți), IRR au fost definite ca orice eveniment advers care apare în interval de 24 ore de la administrarea perfuziei și considerat de către investigatorii în siguranța populației ca fiind cauzat de perfuzie. Din cei 99 de pacienți tratați cu MabThera, 12 (12%) au manifestat cel puțin o IRR. Toate IRR au fost de grad 1 sau 2 CTC. Cele mai frecvente IRR au inclus sindrom de eliberare de citokine, hiperemie facială, iritație faringiană și tremor. MabThera a fost administrată intravenos în asocieră cu glucocorticoizi care pot reduce incidența și severitatea acestor evenimente.

În Studiul 2 privind GPA/MPA (studiu cu terapie de întreținere, la pacienții adulți), 7 din cei 57 pacienți (12%) din grupul tratat cu MabThera au prezentat cel puțin o reacție legată de perfuzie (IRR). Frecvența simptomelor IRR a fost mai mare pe durata sau ulterior administrării primei perfuzii (9%) și a scăzut la administrarea perfuziilor ulterioare (< 4%). Toate simptomele IRR au fost ușoare sau moderate și cele mai multe au fost raportate pentru următoarele clase de aparate, sisteme și organe: tulburări respiratorii, toracice și mediastinale și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat.

În studiul clinic realizat la pacienți copii și adolescenți cu GPA sau MPA, IRR raportate au fost observate predominant la prima perfuzie (8 pacienți [32%]) și apoi au scăzut în timp odată cu numărul perfuziilor de MabThera (20% la a doua perfuzie, 12% la a treia perfuzie și 8% la a patra perfuzie). Cele mai frecvente simptome ale IRR raportate în cursul fazei de inducție a remisiunii au fost: cefalee, erupție cutanată tranzitorie, rinoree și pirexie (8%, pentru fiecare simptom). Simptomele observate ale IRR au fost similare cu cele cunoscute la pacienții adulți cu GPA sau MPA tratați cu MabThera. Majoritatea IRR au fost de grad 1 și grad 2, au existat două IRR de grad 3 lipsite de gravitate și nu s-au raportat IRR de grad 4 sau 5. Un singur IRR grav de grad 2 (edem generalizat care s-a remis sub tratament) a fost raportat la un pacient (vezi pct. 4.4).

Infecții

În Studiul 1 privind GPA/MPA, rata globală a infecțiilor a fost de aproximativ 237 la 100 pacienți pe an (ÎI 95% 197 - 285) la criteriul final primar la 6 luni. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat în mare parte în infecții ale tractului respirator superior, herpes zoster și infecții ale tractului urinar. Rata infecțiilor grave a fost de aproximativ 25 la 100 pacienți pe an. Infecția gravă raportată cel mai frecvent în grupul tratat cu MabThera a fost pneumonia, cu o frecvență de 4%.

În Studiul 2 privind GPA/MPA, la pacienții adulți, 30 din cei 57 pacienți (53%) din grupul tratat cu MabThera au prezentat infecții. Frecvența infecțiilor, indiferent de gradul severității, a fost similară între brațele de tratament. Infecțiile au fost preponderent ușoare până la moderate. Cele mai frecvente infecții din brațul cu MabThera au fost infecțiile la nivelul tractului respirator superior, gastroenterita, infecțiile la nivelul tractului urinar și zona zoster. Frecvența infecțiilor grave a fost similară în cele două brațe de tratament (aproximativ 12%). Infecția gravă raportată cel mai frecvent în grupul cu MabThera a fost bronșita ușoară sau moderată ca severitate.

În studiul clinic realizat la pacienți copii și adolescenți cu GPA activă, severă și MPA, 91% dintre infecțiile raportate au fost lipsite de gravitate și 90% au fost ușoare până la moderate.

Cele mai frecvente infecții pe perioada totală a studiului au fost: infecțiile de tract respirator superior (ITRS) (48%), gripa (24%), conjunctivita (20%), nazofaringita (20%), infecțiile de tract respirator inferior (16%), sinuzita (16%), ITRS virale (16%), otită (12%), gastroenterită (12%), faringită (12%), infecții de tract urinar (12%). Infecții grave au fost raportate la 7 pacienți (28%) și au inclus: gripa (2 pacienți [8%]) și infecția tractului respirator inferior (2 pacienți [8%]) drept evenimentele cel mai frecvent raportate.

Malignități

În Studiul 1 privind GPA/MPA la pacienții adulți, incidența apariției de malignități la pacienții tratați cu MabThera pentru GPA și MPA, în studiul clinic, a fost de 2,00 la 100 pacienți pe an la data programată de închidere a studiului clinic (atunci când ultimul pacient a terminat perioada de monitorizare). Pe baza ratelor standardizate de incidență, incidența malignităților pare să fie similară cu cea raportată anterior la pacienții cu vasculite asociate-ANCA.

În studiul clinic efectuat la copii și adolescenți, nu s-au raportat malignități pe o perioadă de monitorizare de până la 54 de luni.

Reacții adverse cardiovasculare

În Studiul 1 privind GPA/MPA, evenimentele cardiace au apărut cu o rată de aproximativ 273 la 100 pacienți pe an (ÎI 95% 149 - 470), la criteriul final primar de la 6 luni. Incidența evenimentelor cardiace grave a fost de 2,1 la 100 pacienți pe an (ÎI 95% 3 -15). Evenimentele raportate cel mai frecvent au fost tahicardia (4%) și fibrilația atrială (3%) (vezi pct. 4.4).

Evenimente neurologice

La pacienții cu afecțiuni autoimune au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Reactivarea hepatitei B

La pacienții cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li s-a administrat MabThera, s-a raportat în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, un număr mic de cazuri de reactivare a hepatitei B, unele cu evoluție letală.

Hipogamaglobulinemie

La pacienții adulți, copii și adolescenți cu GPA și MPA tratați cu MabThera a fost observată hipogamaglobulinemie (IgA, IgG sau IgM sub limita inferioară a normalului).

În Studiul 1 privind GPA/MPA la pacienții adulți, la 6 luni, în grupul tratat cu MabThera, valorile IgA, IgG și IgM au scăzut la respectiv 27%, 58% și 51% dintre pacienții care au avut valorile imunoglobulinei normale la momentul inițial, în comparație cu 25%, 50% și 46% în grupul tratat cu ciclofosamidă. Rata infecțiilor totale și a infecțiilor grave nu a crescut după scăderea titrurilor de IgA, IgG sau IgM.

În Studiul 2 privind GPA/MPA la pacienții adulți, nu au fost constatate diferențe semnificative clinic între cele două brațe de tratament sau scăderi ale nivelurilor imunoglobulinei totale, IgG, IgM sau IgA pe durata studiului.

În studiul clinic realizat la copii și adolescenți, pe durata totală a studiului, 3/25 (12%) dintre pacienți au raportat un episod de hipogamaglobulinemie, 18 pacienți (72%) au avut valori prelungite (definite ca niveluri ale Ig sub limita inferioară a normalului timp de cel puțin 4 luni) ale IgG scăzut (dintre aceștia, 15 pacienți au avut și valori prelungite ale IgM scăzut). Trei pacienți au primit tratament cu imunoglobuline intravenoase (IG-IV). Pe baza datelor limitate nu se pot trage concluzii ferme cu privire la faptul că valorile prelungite, ale IgG și IgM scăzute, au dus la un risc crescut de infecții

grave la acești pacienți. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Neutropenie

În Studiul 1 privind GPA/MPA, 24% dintre pacienții din grupul tratat cu MabThera (schemă unică de tratament) și 23% dintre pacienții din grupul tratat cu ciclofosfamidă au dezvoltat neutropenie de grad 3 CTC sau mai mare. Neutropenia nu a fost asociată cu o creștere a numărului de infecții grave observate la pacienții tratați cu MabThera.

În Studiul 2 privind GPA/MPA, frecvența neutropeniei de orice grad a fost 0% pentru pacienții tratați cu MabThera față de 5% la pacienții tratați cu azatioprină.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Experiența din studiile clinice privind pemfigusul vulgar

Rezumatul profilului de siguranță în Studiul 1 PV (Studiul ML22196) și Studiul 2 PV (Studiul WA29330)

Profilul de siguranță a MabThera în asociere cu glucocorticoizi administrați în doze reduse, pe termen scurt, în tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar a fost studiat într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat, deschis, multicentric, care a inclus 38 de pacienți cu pemfigus vulgar (PV) randomizați la grupul de tratament cu MabThera (Studiul 1 PV). Pacienții randomizați la grupul de tratament cu MabThera au primit o doză inițială de 1000 mg pe cale intravenoasă în ziua 1 și o a doua doză de 1000 mg intravenos în ziua de studiu 15. Dozele de întreținere de 500 mg intravenos au fost administrate în lunile 12 și 18. Pacienții puteau primi o doză de 1000 mg intravenos în momentul recurenței bolii (vezi pct. 5.1).

În Studiul 2 PV, un studiu randomizat, dublu-orb, dublu-dummy, controlat cu comparator activ, multicentric, care a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu MabThera comparativ cu micofenolat mofetil (MMF) la pacienți cu PV moderat până la sever care necesitau corticoterapie orală, 67 de pacienți cu PV au fost tratați cu MabThera (doză inițială de 1000 mg administrare intravenos în ziua 1 a studiului și o a doua doză de 1000 mg administrare intravenos în ziua 15, cu repetare în săptămânile 24 și 26) timp de până la 52 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranță al MabThera în PV a corespuns cu profilul de siguranță stabilit pentru alte indicații aprobate în tratamentul bolilor autoimune.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel pentru Studiile 1 și 2 privind PV

Reacțiile adverse din Studiile 1 și 2 privind PV sunt prezentate în Tabelul 7. În Studiul 1 PV, RA au fost definite ca evenimente adverse apărute cu o frecvență $\geq 5\%$ în rândul pacienților cu PV tratați cu MabThera, cu o diferență absolută $\geq 2\%$ în ceea ce privește incidența între grupul tratat cu MabThera și cel tratat cu doza standard de prednison până în luna 24. Nu a fost retras niciun pacient din cauza RA în Studiul 1. În cadrul Studiului 2 PV, RA au fost definite ca evenimente survenite cu frecvență $\geq 5\%$ în rândul pacienților din brațul tratat cu MabThera și evaluate ca fiind corelate cu medicamentul.

Tabel 7 Reacțiile adverse apărute la pacienții cu pemfigus vulgar tratați cu MabThera în Studiul 1 PV (până în luna 24) și în Studiul 2 PV (până în săptămâna 52)

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Infecție cu virus herpetic Herpes zoster Herpes bucal Conjunctivită Rinofaringită Candidoză bucală Infecție la nivelul tractului urinar
Neoplasme benigne, maligne și nespecifice back pain (inclusiv chisturi și polipi)		Papilom cutanat
Tulburări psihice	Tulburare depresivă persistentă	Depresie majoră Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări gastro-intestinale		Durere la nivelul abdomenului superior
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Prurit Urticarie Afecțiune cutanată
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osoase		Durere musculo-scheletică Artralgie Dorsalgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie Pirexie
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții legate de perfuzie*	

*Reacțiile legate de perfuzie din cadrul Studiului 1 PV au inclus simptome înregistrate la următoarea vizită programată după fiecare perfuzie și evenimentele adverse survenite în ziua administrării perfuziei sau la o zi după administrare. Cele mai frecvente simptome ale reacțiilor legate de perfuzie/termenii preferați cel mai frecvent raportați în cadrul Studiului 1 PV au inclus cefaleea, frisoanele, tensiunea arterială crescută, greața, astenia și durerea.

Cele mai frecvente simptome ale reacțiilor legate de perfuzie/termenii preferați cel mai frecvent raportați în cadrul Studiului 2 PV au fost dispneea, eritemul, hiperhidroza, hiperemia facială/bufoarele, hipotensiunea arterială/tensiunea arterială scăzută și erupția cutanată tranzitorie/erupția pruritică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

În Studiul 1 PV, reacțiile legate de perfuzie au fost frecvente (58%). Aproape toate reacțiile legate de perfuzie au fost ușoare până la moderate. Proporția pacienților care au prezentat o reacție legată de perfuzie a fost de 29% (11 pacienți), 40% (15 pacienți), 13% (5 pacienți) și 10% (4 pacienți) după prima, a doua, a treia și, respectiv, a patra perfuzie. Niciunul dintre pacienți nu a fost retras din studiu din cauza reacțiilor legate de perfuzie. Simptomele reacțiilor legate de perfuzie au fost similare ca tip și severitate cu cele observate la pacienții cu PR și GPA/MPA.

În Studiul 2 PV, IRR au apărut în special la prima perfuzie, iar frecvența IRR a scăzut odată cu perfuziile ulterioare: 17,9%, 4,5%, 3% și respectiv 3% dintre pacienți au manifestat IRR la prima, a doua, a treia și respectiv a patra perfuzie. La 11 din 15 pacienți care au manifestat cel puțin o IRR, gradul de severitate al IRR a fost 1 sau 2. La 4 din 15 pacienți au fost raportate IRR de grad ≥ 3 care au condus la întreruperea tratamentului cu MabThera; trei dintre cei patru pacienți au prezentat IRR grave (care au pus viața în pericol). IRR grave au survenit la administrarea primei perfuzii (2 pacienți) sau celei de-a doua perfuzii (1 pacient) și s-au remis prin tratament simptomatic.

Infecții

În Studiul 1 PV, 14 pacienți (37%) din grupul tratat cu MabThera au prezentat infecții asociate cu tratamentul, comparativ cu 15 pacienți (42%) din grupul tratat cu prednison în doză standard. Cele mai frecvente infecții în grupul cu MabThera au fost infecțiile cu herpes simplex și zoster, bronșita, infecția la nivelul tractului urinar, infecția fungică și conjunctivita. Trei pacienți (8%) din grupul cu

MabThera au prezentat, în total, 5 infecții grave (pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, tromboză infecțioasă, discită intervertebrală, infecție pulmonară, sepsis stafilococic) și un pacient (3%) din grupul tratat cu prednison în doză standard a prezentat o infecție gravă (pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*).

În Studiul 2 PV, 42 pacienți (62,7%) din brațul de tratament cu MabThera au dezvoltat infecții. Cele mai frecvente infecții în grupul tratat cu MabThera au fost infecțiile la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita, candidoza bucală și infecția de tract urinar. Șase pacienți (9%) din brațul cu MabThera au prezentat infecții grave.

Valori anormale ale testelor de laborator

În Studiul 2 PV, în brațul de tratament cu MabThera, după administrarea perfuziei au fost foarte frecvent observate scăderi temporare ale numărului de limfocite determinate de scăderea populațiilor de limfocite T din sângele periferic, precum și scăderea temporară a concentrației plasmaticice de fosfor. Se consideră că acestea au fost induse de perfuzia intravenoasă cu metilprednisolon administrată ca premedicație.

În Studiul 2 PV, a fost observată frecvent scăderea nivelurilor de IgG și foarte frecvent scăderea nivelurilor de IgM; cu toate acestea, nu a existat nicio dovadă a unui risc crescut de infecții grave ca urmare a acestor scăderi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată în studiile clinice la om cu doze mai mari decât doza aprobată de MabThera forma farmaceutică intravenoasă. Cea mai mare doză intravenoasă de MabThera testată la om până în prezent este de 5000 mg (2250 mg/m²), testată într-un studiu de creștere a dozei la pacienții cu leucemie limfocitară cronică. Nu au fost identificate semne suplimentare de siguranță.

Pacienții care prezintă supradozaj trebuie să întrerupă imediat perfuzia și să fie atent monitorizați.

După punerea pe piață, au fost raportate cinci cazuri de supradozaj cu MabThera. Trei dintre cazuri nu au raportat reacții adverse. Cele două evenimente adverse raportate au fost simptome asemănătoare gripei, la o doză de rituximab 1,8 g și insuficiență respiratorie letală, la o doză de rituximab 2 g.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, cod ATC: L01XC02.

Rituximab se leagă specific de antigenul transmembranar, CD20, care este o fosfoproteină neglicozilată, situată pe limfocitele pre-B și B mature. Antigenul este prezent la > 95% din numărul total al limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

CD20 se găsește atât pe celulele B normale, cât și pe cele maligne, dar nu pe celulele stem hematopoietice, pe celulele pro-B, pe celulele plasmaticice normale sau pe alt tip de țesut normal. Acest antigen nu pătrunde în interior după legarea anticorpilor și nu se desprinde de pe suprafața celulară. CD20 nu circulă în plasmă ca un antigen liber și, de aceea, nu intră în competiție pentru legarea anticorpilor.

Fragmentul Fab al rituximab se leagă de antigenul CD20 de pe limfocitele B și devine capabil să medieze distrugerea celulelor B pe calea domeniul Fc. Printre mecanismele posibile ale distrugerii celulare se numără citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) care rezultă din legarea C1q și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) mediată prin unul sau mai mulți receptori Fcγ pe suprafața granulocitelor, macrofagelor și celulelor NK. De asemenea, s-a demonstrat că legarea rituximab la antigenul CD20 de pe suprafața limfocitelor B induce moartea celulară prin apoptoză.

Numărul celulelor B periferice a scăzut sub valoarea normală după administrarea primei doze de MabThera. La pacienții tratați pentru malignități hematologice, recuperarea celulelor B a început în decursul a 6 luni de tratament și în general a revenit la limite normale în decurs de 12 luni după terminarea tratamentului, deși la unii pacienți aceasta poate dura mai mult timp (până la un timp mediu de recuperare de 23 luni după tratamentul de inducție). La pacienții cu poliartrită reumatoidă, depleția imediată a celulelor B în sângele periferic a fost observată după două perfuzii a 1000 mg MabThera, administrate la un interval de 14 zile. Numărul celulelor B din sângele periferic începe să crească din săptămâna 24, iar repopularea cu celule B a fost observată la majoritatea pacienților din săptămâna 40, indiferent dacă MabThera a fost administrată ca monoterapie sau în combinație cu metotrexat. Un procent mic de pacienți a prezentat depleție de celule B periferice prelungită o perioadă de 2 ani sau mai mult, de la ultima lor doză de MabThera. La pacienții cu GPA sau MPA, numărul de celule B periferice din sânge a scăzut la <10 celule/μl după administrarea a două perfuzii săptămânale de rituximab 375 mg/m² și au rămas la acest nivel în cazul celor mai mulți pacienți până la sfârșitul perioadei de 6 luni. Majoritatea pacienților (81%) a prezentat semne de revenire la normal a celulelor B, cu un număr >10 celule/μl în luna 12, crescând la 87% dintre pacienți în luna 18.

Experiența clinică în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Limfom folicular

Monoterapie

Terapia inițială, săptămânală, pentru 4 doze

Într-un studiu clinic pivot, 166 pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B, de grad mic sau folicular, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m² MabThera administrată în perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni. Rata de răspuns globală (RRG) la populația cu intenție de tratament (ITT) a fost de 48% (Î_{95%} 41%-56%) cu un procent de răspuns complet (RC) de 6% și rata de răspuns parțială (RP) de 42%. Timpul până la progresia bolii (TPP), median proiectat, pentru pacienții care au răspuns la tratament a fost de 13 luni. Într-o analiză a unui subgrup, RRG a fost mai mare la pacienții cu IWF subtipurile histologice B, C și D comparativ cu IWF subtipul A (58% vs. 12%) și mai mare la pacienții la care cea mai mare leziune a fost < 5 cm față de > 7 cm în cel mai mare diametru (53% vs. 38%) și mai mare la pacienții care au recidivă chimiosensibilă față de pacienții cu recidivă chimiorezistentă (definită ca durată a răspunsului < 3 luni) (50% vs. 22%). RRG la pacienții tratați anterior cu transplant autolog de măduvă osoasă (ABMT) a fost de 78% față de 43% la pacienții fără transplant autolog. Vârsta, sexul pacienților, gradul limfomului, diagnosticul inițial, prezența sau absența unei mase tumorale mari, LDH normală sau crescută, prezența sau nu a bolii extraganglionare nu au efect semnificativ statistic (testul Fisher) asupra răspunsului la MabThera. O corelație semnificativă statistic a fost observată între ratele de răspuns și afectarea măduvei osoase. 40% din pacienții cu afectare a măduvei osoase au răspuns la tratament față de 59% din pacienții care nu au prezentat afectarea măduvei osoase (p=0,0186). Aceste observații nu au fost susținute de analiza logistică regresivă în care următorii factori au fost identificați ca factori de prognostic: tipul histologic, pozitivitatea bcl-2 la inițierea terapiei, rezistența la ultima chimioterapie și masa tumorală mare.

Tratamentul inițial, săptămânal pentru 8 doze

Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 37 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin, cu celule B, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m² MabThera în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal, în 8 doze. RRG a fost de 57% (95% Interval de Încredere (ÎI); 41% - 73%; răspuns complet 14% și parțial 43%) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund la tratament de 19,4 luni (în intervalul de 5,3 până la 38,9 luni).

Tratamentul inițial, pacienți cu masă tumorală mare, săptămânal pentru 4 doze
În datele rezultate din trei studii clinice, 39 pacienți cu recidivă sau chimioresistență, cu masă tumorală mare (o singură leziune ≥ 10 cm în diametru), cu limfom folicular non-Hodgkin cu celule B de grad mic, au primit 375 mg/m^2 MabThera în perfuzie intravenoasă, săptămânal în 4 doze. RRG a fost de 36% (Î95% 21% - 51%; răspuns complet 3% și parțial 33%) cu un TPP median pentru pacienții care au răspuns la terapie de 9,6 luni (în intervalul 4,5 la 26,8 luni).

Reluarea tratamentului, săptămânal pentru 4 doze
Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 58 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin cu celule B, recidivat sau chimioresistent, care au obținut răspuns clinic obiectiv într-o primă fază cu terapie cu MabThera, au fost retratați cu 375 mg/m^2 MabThera în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal în 4 doze. Trei dintre pacienți au primit 2 cure de tratament cu MabThera înainte de includerea în studiu și o a treia cură în timpul studiului. Doi pacienți au fost retratați de 2 ori în cadrul acestui studiu. Pentru 60 reluări de tratament, RRG a fost de 38% (Î95% 26% - 51%; răspuns complet 10% și parțial 28%) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund terapiei de 17,8 luni (în interval de 5,4 până la 26,6 luni). Acesta este comparabil în mod favorabil cu TPP obținut după prima cură de tratament cu MabThera (12,4 luni).

Terapie inițială, în asociere cu chimioterapie

Într-un studiu clinic deschis randomizat, un număr total de 322 pacienți netratați anterior, cu limfom folicular au fost randomizați să primească fie chimioterapie cu CVP (ciclofosamidă 750 mg/m^2 , vincristină $1,4 \text{ mg/m}^2$ până la un maximum de 2 mg în ziua 1 și prednisolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni pentru 8 cicluri sau MabThera 375 mg/m^2 în asociere cu CVP (R-CVP). MabThera a fost administrată în prima zi a fiecărui ciclu de tratament. Un număr total de 321 pacienți (162 R-CVP, 159 CVP) au primit terapie și au fost analizați pentru eficacitatea terapiei. Timpul median de monitorizare a fost de 53 luni. R-CVP a dus la un beneficiu semnificativ față de CVP pentru obiectivul primar al studiului, timpul până la eșecul terapiei (27 luni vs. 6,6 luni, $p < 0,0001$, testul log-rank). Proportia pacienților cu răspuns tumoral (RC, RCu, RP) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$ testul Chi-Square) în grupul R-CVP (80,9%) decât în grupul CVP (57,2%). Tratamentul cu R-CVP a prelungit semnificativ timpul până la progresia bolii sau deces comparativ cu CVP, 33,6 luni și respectiv 14,7 luni ($p < 0,0001$, testul log-rank). Durata mediană de răspuns a fost 37,7 luni în grupul R-CVP și de 13,5 luni în grupul CVP ($p < 0,0001$, testul log-rank).

Diferența dintre grupurile de tratament cu privire la supraviețuirea globală a arătat o diferență semnificativă clinic ($p = 0,029$, testul log-rank stratificat pe centru): ratele de supraviețuire la 53 de luni au fost de 80,9% pentru pacienții din grupul R-CVP comparativ cu 71,1% pentru pacienții din grupul CVP.

Rezultatele din alte trei studii clinice randomizate care au folosit MabThera în asociere cu alt regim chimioterapic în afară de CVP (CHOP, MCP, CHVP/ α -Interferon), au arătat de asemenea îmbunătățiri semnificative în ratele de răspuns, parametrii dependenți de timp ca și în supraviețuirea globală. Rezultatele cheie din toate cele patru studii sunt rezumate în Tabelul 8.

Tabel 8 Rezumatul rezultatelor cheie din patru studii randomizate de fază III care evaluează beneficiul MabThera cu diferite scheme de chimioterapie în limfomul folicular

Studiu	Tratament, n	FU Median, luni	RRG, %	RC, %	Valoare mediană a TPE/SFP/ SFE, luni	Ratele SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Valoare mediană a TPP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53-luni 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Valoare mediană a TPE: 2,6 ani Neatins p < 0,001	18-luni 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Valoare mediană a SFP: 28,8 Neatins p < 0,0001	48-luni 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Valoare mediană a SFE: 36 Neatins p < 0,0001	42-luni 84 91 p = 0,029

SFE - Supraviețuire fără evenimente

TPP – Timp până la progresie sau deces

SFP – Supraviețuirea fără progresie

TPE – Timp până la eșecul tratamentului

Rate SG – rate de supraviețuire globală la momentul analizei

Terapia de întreținere

Limfom folicular netratat anterior

Într-un studiu prospectiv, deschis, internațional, multicentric, de fază III, 1193 pacienți cu limfom folicular avansat, netratat anterior au primit terapie de inducție cu R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) sau R-FCM (n=44), în funcție de alegerea investigatorului. În total, 1078 pacienți au răspuns la terapia de inducție, dintre care 1018 au fost randomizați pentru terapia de întreținere cu MabThera (n=505) sau observație (n=513). Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Tratamentul de întreținere cu MabThera constă în administrarea unei perfuzii de MabThera, 375 mg/m² suprafață corporală la fiecare 2 luni, până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani.

Analiza primară pre-specificată a fost realizată la un timp median de observație de 25 de luni de la randomizare, tratamentul de întreținere cu MabThera a dus la obținerea unei îmbunătățiri semnificative statistic și relevante clinic a obiectivului primar al studiului, supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluat de investigator, în comparație cu observația la pacienții cu limfom folicular netratat anterior (Tabel 9).

În analiza primară, a fost observat, de asemenea, un beneficiu semnificativ al tratamentului de întreținere cu MabThera pentru obiectivele secundare ale studiului, supraviețuirea fără evenimente (SFE), timpul până la următorul tratament anti-linfom (TNLT), timpul până la următoarea cură de chimioterapie (TNCT) și rata de răspuns globală (RRG) (Tabel 9).

Datele din monitorizarea extinsă a pacienților din cadrul studiului (timpul median de observație de 9 ani) au confirmat avantajele pe termen lung ale terapiei de întreținere cu MabThera în ceea ce privește SFP, SFE, TNLT și TNCT (Tabel 9).

Tabel 9 Profilul eficacității, rezultate pentru MabThera întreținere față de observație la analiza primară stabilită în protocol și după durata mediană de monitorizare de 9 ani (analiza finală)

	Analiza primară (durata mediană de FU: 25 luni)		Analiza finală (durata mediană de FU: 9 ani)	
	Observație N=513	MabThera N=505	Observație N=513	MabThera N=505
Eficacitate Primară				
Supraviețuirea fără progresie (valoare mediană)	NR	NR	4,06 ani	10,49 ani
Valoarea p (testul log-rank)	< 0,0001		< 0,0001	
Raport de risc (Î 95%)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
Reducerea riscului	50%		39%	
Eficacitate Secundară				
Supraviețuirea globală (valoare mediană)	NR	NR	NR	NR
Valoarea p (testul log-rank)	0,7246		0,7948	
Raport de risc (Î 95%)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
Reducerea riscului	11%		-6%	
Supraviețuirea fără evenimente (valoare mediană)	38 luni	NR	4,04 ani	9,25 ani
Valoarea p (testul log-rank)	< 0,0001		< 0,0001	
Raport de risc (Î 95%)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
Reducerea riscului	46%		36%	
TNLT (valoare mediană)	NR	NR	6,11 ani	NR
Valoarea p (testul log-rank)	0,0003		< 0,0001	
Raport de risc (Î 95%)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
Reducerea riscului	39%		34%	
TNCT (valoare mediană)	NR	NR	9,32 ani	NR
Valoarea p (testul log-rank)	0,0011		0,0004	
Raport de risc (Î 95%)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
Reducerea riscului	40%		39%	
Rata de răspuns globală*	55%	74%	61%	79%
Valorile p din testul Chi-pătrat	< 0,0001		< 0,0001	
Risc relativ estimat (Î 95%)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Rata Răspunsului Complet (RC/RCu)*	48%	67%	53%	67%
Valorile p din testul Chi-pătrat	< 0,0001		< 0,0001	
Risc relativ estimat (Î 95%)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* la sfârșitul tratamentului de întreținere/observație; rezultatele analizei finale pe baza timpului median de observație de 73 de luni.

FU: monitorizare; NR: nu a putut fi atins la momentul opririi studiului clinic; TNCT: timpul până la următoarea cură de chimioterapie; TNLT: timpul până la următorul tratament anti-limfom.

Tratamentul de întreținere cu MabThera a adus beneficii considerabile tuturor subgrupurilor predefinite testate: sex (bărbat, femeie), vârstă (< 60 ani, ≥ 60 ani), scorul indexului internațional de prognostic al limfomului folicular, FLIPI (≤ 1, 2 sau ≥ 3), terapia de inducție (R-CHOP, R-CVP sau R-FCM) și indiferent de calitatea răspunsului la tratamentul de inducție (RC, RCu sau RP). Analiza exploratorie a beneficiului tratamentului de întreținere a arătat un efect mai puțin pronunțat la pacienții vârstnici (> 70 ani), dar grupurile de testat au fost mici.

Limfomul folicular refractar/recidivat

Într-un studiu prospectiv, deschis, internațional, multicentric, de fază III, 465 pacienți cu limfom folicular recidivat/refractar au fost randomizați, într-o primă etapă, pentru terapia de inducție cu CHOP (ciclofosamidă, doxorubicin, vincristina, prednison; n=231) sau MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate cu privire la caracteristicile inițiale și statusul bolii. Un total de 334 pacienți care au prezentat remisiune completă sau parțială după terapia de inducție au fost randomizați, în a doua etapă, pentru terapia de întreținere (n=167) sau observație (n=167). Tratamentul de întreținere cu MabThera constă în administrarea unei perfuzii de MabThera, 375 mg/m² suprafață corporală la fiecare 3 luni, pentru o perioadă de maximum doi ani sau până la progresia bolii.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați în ambele etape ale studiului. După o perioadă de observație de 31 luni pentru pacienții randomizați în etapa de inducție, rezultatele pentru brațul R-CHOP au fost semnificativ îmbunătățite comparativ cu brațul CHOP, la pacienții cu limfom folicular recidivat/refractar (vezi Tabel 10).

Tabel 10 Etapa de inducție: profilul eficacității, rezultate pentru CHOP față de R-CHOP (timp median de observație 31 luni)

	CHOP	R-CHOP	Valoarea p	Reducerea Riscului ¹⁾
Eficacitate primară				
RRG ²⁾	74%	87%	0,0003	na
RC ²⁾	16%	29%	0,0005	na
RP ²⁾	58%	58%	0,9449	na

¹⁾ Estimările au fost calculate pe baza rapoartelor de risc

²⁾ Ultimul răspuns tumoral evaluat de investigator. Testul statistic "primar" pentru "răspuns" a fost testul trend pentru RC versus RP versus non-responsivi (p < 0,0001)

Abrevieri: na, nu este disponibil; RRG: rata de răspuns globală; RC: răspuns complet; RP: răspuns parțial

Pentru pacienții randomizați în etapa de întreținere a studiului, timpul median de observație a fost de 28 luni. Tratamentul de întreținere cu MabThera duce la o îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic a obiectivului primar al studiului, SFP, (timpul de la randomizare în etapa de întreținere până la recădere, progresia bolii sau deces) comparativ cu brațul observațional (p < 0,0001 testul log-rank). Valoarea mediană a SFP a fost de 42,2 luni în brațul cu MabThera ca tratament de întreținere comparativ cu 14,3 luni în brațul observațional. Folosind analiza de regresie cox, riscul de boală progresivă sau deces a fost redus cu 61% în brațul cu MabThera ca tratament de întreținere comparativ cu brațul observațional (ÎÎ 95%, 45%-72%). Estimările ratelor fără progresie Kaplan-Meier la 12 luni au fost de 78% în grupul cu MabThera față de 57% în grupul observațional. O analiză a supraviețuirii globale a confirmat beneficiul semnificativ al tratamentului de întreținere cu MabThera comparativ cu grupul observațional (p=0,0039 testul log-rank). Tratamentul de întreținere cu MabThera reduce riscul de deces cu 56% (ÎÎ 95%; 22%-75%).

Tabel 11 Etapa de întreținere: profilul eficacității, rezultate pentru MabThera față de brațul observațional (timp median de observație 28 luni)

Parametri de Eficacitate	Timpul median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea Riscului
	Observație (N = 167)	MabThera (N=167)	Valoarea p (testul log-rank)	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Supraviețuirea globală	NR	NR	0,0039	56%
Timpul până la un nou tratament pentru limfom	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Supraviețuirea fără semne de boală ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Subgrup de analiză SFP				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
RC	14,3	52,8	0,0008	64%
RP	14,3	37,8	< 0,0001	54%
SG				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: neatins; ^a: aplicabil numai la pacienții care au prezentat RC

Beneficiul tratamentului de întreținere cu MabThera a fost confirmat în toate subgrupurile analizate, indiferent de schema terapeutică de inducție (CHOP sau R-CHOP) sau de calitatea răspunsului la tratamentul de inducție (RC sau RP) (Tabel 11). Tratamentul de întreținere cu MabThera a prelungit semnificativ valoarea mediană a SFP la pacienții care au răspuns la terapia de inducție cu CHOP (valoarea mediană a SFP de 37,5 luni față de 11,6 luni, $p < 0,0001$), precum și la cei care au răspuns la terapia de inducție cu R-CHOP (valoarea mediană a SFP 51,9 luni față de 22,1 luni, $p < 0,0071$). Tratamentul de întreținere cu MabThera aduce un beneficiu semnificativ în termeni de supraviețuire globală, atât pentru pacienții care au răspuns la CHOP, cât și pentru cei care au răspuns la R-CHOP, deși subgrupurile au fost mici și este necesară o monitorizare mai lungă pentru confirmarea acestei observații.

Limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, la pacienții adulți

Într-un studiu randomizat deschis, un total de 399 pacienți vârstnici (cu vârste între 60 și 80 ani) netratați anterior, cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, au primit chimioterapia standard CHOP (ciclofosamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la maximum 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m² și zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni timp de 8 cicluri de tratament sau MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera a fost administrată în prima zi a ciclului de tratament.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați (197 CHOP, 202 R-CHOP), cu un timp median de monitorizare de aproximativ 31 luni. Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Analiza finală confirmă că tratamentul cu R-CHOP a fost asociat cu o îmbunătățire relevantă clinic și semnificativă statistic a duratei de supraviețuire fără evenimente (parametrii eficacității primare; în cazurile în care evenimentele au fost

decesul, recăderea sau progresia limfomului sau instituirea unui nou tratament anti-limfom) ($p=0,0001$). Estimările Kaplan-Meier ale timpului median de supraviețuire fără evenimente au fost de 35 luni în brațul R-CHOP comparativ cu 13 luni în brațul CHOP, reprezentând o reducere a riscului de 41%. La 24 luni, estimările pentru supraviețuirea globală au fost de 68,2% în brațul R-CHOP comparativ cu 57% în brațul CHOP. O analiză subsecventă a supraviețuirii globale, efectuată într-o perioadă mediană de monitorizare de 60 luni, a confirmat beneficiile tratamentului cu R-CHOP față de tratamentul cu CHOP ($p=0,0071$), reprezentând o reducere a riscului de 32%.

Analiza tuturor parametrilor secundari (ratele de răspuns, supraviețuirea fără progresia bolii, supraviețuirea fără semne de boală, durata răspunsului) demonstrează efectele tratamentului cu R-CHOP comparativ cu tratamentul cu CHOP. Rata răspunsului complet după 8 cicluri de tratament a fost de 76,2% în grupul R-CHOP și de 62,4% în grupul CHOP ($p=0,0028$). Riscul de progresie a bolii a fost redus cu 46% iar riscul de recădere cu 51%.

În toate subgrupurile de pacienți (sex, vârstă, IPI ajustat în funcție de vârstă, stadiul Ann Arbor, ECOG, β_2 -microglobulina, LDH, albumina, simptomele B, masa tumorală mare, localizările extraganglionare, afectarea măduvei osoase), ratele de risc pentru supraviețuirea fără evenimente și supraviețuirea globală (R-CHOP comparativ cu CHOP) au fost mai mici de 0,83 respectiv 0,95. R-CHOP a fost asociat cu îmbunătățirea rezultatelor atât a pacienților cu risc mare cât și a celor cu risc mic, în concordanță cu IPI ajustat în funcție de vârstă.

Rezultate ale testelor clinice de laborator

La 67 pacienți testați pentru anticorpi umani antișoarece (HAMA), nu s-a observat niciun răspuns. Din 356 pacienți testați pentru anticorpi anti-medicament (ADA), 1,1% (4 pacienți) au fost pozitivi.

Leuceimia limfocitară cronică

În două studii deschise, randomizate, un număr total de 817 pacienți netratați anterior și 552 pacienți cu LLC cu recăderi/refractoră au fost randomizați să primească fie chimioterapie FC (fludarabină 25 mg/m², ciclofosamidă 250 mg/m², în zilele 1-3) la fiecare 4 săptămâni pentru 6 cicluri, fie MabThera în asociere cu FC (R-FC). MabThera a fost administrată în doză de 375 mg/m² în timpul primului ciclu, cu o zi înainte de chimioterapie și în doză de 500 mg/m² în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior de tratament. Pacienții au fost excluși din studiu, în LLC cu recăderi/refractoră, dacă au fost tratați anterior cu anticorpi monoclonali sau dacă au fost refractari (definit ca eșec de a obține o remisiune parțială pentru cel puțin 6 luni) la fludarabină sau orice analog nucleozidic. Un număr total de 810 pacienți (403 R-FC, 407 FC) din studiul de primă linie (Tabel 12a și Tabel 12b) și 552 pacienți (276 R-FC, 276 FC) din studiul în LLC cu recăderi/refractoră (Tabel 13) au fost analizați pentru eficacitate.

În studiul de primă linie, după un timp median de observație de 48,1 luni, valoarea mediană a SFP a fost de 55 luni în grupul R-FC și de 33 luni în grupul FC ($p < 0,0001$, testul log-rank). Analiza supraviețuirii globale a arătat un beneficiu semnificativ al tratamentului R-FC față de chimioterapia FC singură ($p = 0,0319$, testul log-rank) (Tabel 12a). Beneficiul în termenii SFP a fost observat în majoritatea subgrupurilor de pacienți analizate conform cu riscul de boală la momentul inițial (de exemplu stadii A-C Binet) (Tabel 12b).

Tabel 12a Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice
Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru MabThera plus FC vs.
monoterapia FC - timp median de observație 48,1 luni

Parametri de Eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea Riscului
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valoarea p (testul log-rank)	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Supraviețuirea globală	NR	NR	0,0319	27%
Supraviețuirea fără evenimente	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP)	72,6%	85,8%	< 0,0001	n.a.
Ratele RC	16,9%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Durata răspunsului*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Timpul până la un nou tratament	47,2	69,7	< 0,0001	42%

Rata de răspuns și ratele RC au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat. NR: neatins; n.a. nu este disponibil

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP

** : aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC

Tabel 12b Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice
Rapoartele de risc ale supraviețuirii fără progresie conform stadiului Binet (ITT) –
timp median de observație 48,1 luni

Supraviețuirea fără progresie (SFP)	Număr de pacienți		Raport de risc (ÎÎ 95%)	valoare p (test Wald, neajustat)
	FC	R-FC		
Stadiu A Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadiu B Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stadiu C Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

ÎÎ: Interval de încredere

În studiul în LLC cu recăderi/refractară, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie (obiectivul primar) a fost de 30,6 luni în grupul R-FC și de 20,6 luni în grupul FC (p=0,0002, testul log-rank). Beneficiul în termenii SFP a fost observat la aproape toate subgrupurile de pacienți analizate conform riscului de boală la momentul inițial. A fost raportată o ușoară dar nesemnificativă îmbunătățire în supraviețuirea globală în brațul R-FC comparativ cu brațul FC.

Tabel 13 Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu recăderi/refractoră – Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru MabThera plus FC vs. monoterapia FC (timp median de observație 25,3 luni)

Parametri de Eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea Riscului
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Valoarea p (testul log-rank)	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Supraviețuirea globală	51,9	NR	0,2874	17%
Supraviețuirea fără evenimente	19,3	28,7	0,0002	36%
Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Ratele RC	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Durata răspunsului*	27,6	39,6	0,0252	31%
Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Timpul până la un nou tratament pentru LLC	34,2	NR	0,0024	35%

Rata de răspuns și ratele RC au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat.

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP; NR: neatins n.a. nu este disponibil

**: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC;

Rezultatele din alte studii de suport care folosesc MabThera în asociere cu alte scheme de chimioterapie (inclusiv CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustină și cladribină) pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și/sau cu recăderi/refractoră au demonstrat, de asemenea, rate de răspuns global cu beneficiu în termenii ratelor SFP, deși cu o toxicitate ușor mai crescută (în special mielotoxicitate). Aceste studii susțin utilizarea de MabThera fără nicio chimioterapie. Date de la aproximativ 180 pacienți tratați anterior cu MabThera au demonstrat beneficiu clinic (inclusiv RC) și susțin repetarea tratamentului cu MabThera.

Copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu randomizat, multi-centric, deschis de chimioterapia destinată limfomului Malin B (LMB) (corticosteroizi, vincristină, ciclofosfamidă, metotrexat în doze mari, citarabină, doxorubicină, etoposid și terapie intratecală cu trei medicamente [metotrexat/citarabină/corticosteroid]) singură sau în asociere cu MabThera la pacienții copii și adolescenți cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior. Stadiul avansat este definit ca Stadiul III cu nivel ridicat de LDH („B ridicate”), [LDH > dublul limitei superioare a valorilor normale ale unui pacient adult (> Nx2)] sau orice stadiu IV sau BAL. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie chimioterapie LMB, fie șase perfuzii intravenoase cu MabThera la o doză de 375 mg/m² suprafață corporală în asociere cu chimioterapia LMB (două în timpul fiecăreia din cele două cicluri de tratament de inducție și una în timpul fiecăreia din cele două cicluri de tratament de consolidare) conform schemei destinate LMB. În analiza de eficacitate s-a inclus un număr total de 328 pacienți randomizați, dintre care un pacient cu vârsta sub 3 ani a primit MabThera în asociere cu chimioterapie LMB.

Cele două brațe de tratament, LMB (chimioterapia LMB) și R-LMB (chimioterapia LMB cu MabThera) au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile de referință. Pacienții au avut o vârstă medie cuprinsă între 7 și 8 ani în brațul LMB și respectiv brațul R-LMB. Aproximativ jumătate dintre pacienți erau în Grupul B (50,6% în brațul LMB și 49,4% în brațul R-LMB), 39,6% în Grupul

C1 în ambele brațe și 9,8% și 11,0% erau în Grupul C3 în brațele LMB și respectiv R-LMB. Pe baza stadializării Murphy, majoritatea pacienților sufereau fie de BL în stadiul III (45,7% în brațul LMB și 43,3% în brațul R-LMB), fie de BAL, SNC negativ (21,3% în brațul LMB și 24,4% în brațul R-LMB). Mai puțin de jumătate dintre pacienți (45,1% în ambele brațe) prezentau o afectare a măduvei osoase, iar majoritatea pacienților (72,6% în brațul LMB și 73,2% în brațul R-LMB) nu au prezentat o afectare a SNC. Obiectivul principal al eficacității a fost EFS, unde un eveniment a fost definit ca apariția unei boli progresive, recidivă, a doua malignitate, deces din orice cauză sau lipsa răspunsului, după cum se evidențiază prin detectarea celulelor viabile în reziduuri după cel de-al doilea ciclu de tratament CYVE, indiferent care apare primul. Obiectivele secundare ale eficacității au fost OS și RC (remisiunea completă).

La analiza intermediară pre-specificată, cu aproximativ un an de monitorizare mediană, s-a observat o îmbunătățire relevantă din punct de vedere clinic a obiectivului principal al EFS, cu estimări ale ratei la un an de 94,2% (ÎÎ 95%, 88,5% - 97,2%) în brațul R-LMB comparativ cu 81,5% (ÎÎ 95%, 73,0% - 87,8%) în brațul LMB și Cox RR ajustat 0,33 (ÎÎ 95%, 0,14 - 0,79). La recomandarea IDMC (comitetul independent de monitorizare a datelor) pe baza acestui rezultat, randomizarea a fost oprită, iar pacienților din brațul LMB li s-a permis să treacă pe MabThera.

Analizele de eficacitate primară au fost efectuate la 328 de pacienți randomizați cu o monitorizare mediană de 3,1 ani. Rezultatele sunt descrise în Tabelul 14.

Tabel 14: Prezentarea generală a rezultatelor de eficacitate primară (populația ITT)

Analiza	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
SFE	28 evenimente	10 evenimente
	Valoarea p a testului log-rank unilateral 0,0006	
	Cox RR ajustat 0,32 (ÎÎ 90%: 0,17, 0,58)	
Ratele SFE pe o perioadă de 3 ani	82,3% (ÎÎ 95%: 75,7%, 87,5%)	93,9% (ÎÎ 95%: 89,1%, 96,7%)
Supraviețuire globală	20 decese	8 decese
	Valoarea p a testului log-rank unilateral 0,0061	
	Cox HR ajustat 0,36 (ÎÎ 95%: 0,16; 0,81)	
Ratele SFE pe o perioadă de 3 ani	87,3% (ÎÎ 95%: 81,2%, 91,6%)	95,1% (ÎÎ 95%: 90,5%, 97,5%)
Rata RC	93,6% (ÎÎ 95%: 88,2%; 97,0%)	94,0% (ÎÎ 95%: 88,8%, 97,2%)

Analiza de eficacitate primară a indicat un beneficiu SFE al MabThera în plus față de chimioterapia LMB peste chimioterapia LMB administrată individual, cu o SFE RR 0,32 (ÎÎ 90% 0,17 - 0,58) dintr-o analiză de regresie Cox care se adaptează la grupul național, histologie și grup terapeutic. Deși nu au fost observate diferențe majore între cele două grupuri de tratament privind numărul de pacienți care au prezentat RC, beneficiul adăugării MabThera la chimioterapia LMB a fost, de asemenea, indicat în obiectivul secundar al SG, cu SG RR de 0,36 (ÎÎ 95%, 0,16 - 0,81).

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MabThera la toate subgrupele de copii și adolescenți cu limfom folicular și LLC și la populația de copii și adolescenți de la naștere și până la < 6 luni în limfomul difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Experiența clinică în poliartrita reumatoidă

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu MabThera în remiterea semnelor și simptomelor poliartritei reumatoide la pacienții cu un răspuns inadecvat la inhibitori TNF au fost demonstrate într-un studiu clinic pivot, multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb (Studiul clinic 1).

Studiul clinic 1 a evaluat 517 pacienți care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la una sau mai multe terapii cu inhibitori TNF. Pacienții eligibili au fost diagnosticați cu poliartrită reumatoidă activă, conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR). MabThera a fost administrată în două perfuzii i.v. la interval de 15 zile. Pacienții au primit 2 x 1000 mg perfuzii intravenoase de MabThera sau placebo în asociere cu MTX. Toți pacienții au primit concomitent 60 mg prednison oral, în zilele 2-7 și 30 mg în zilele 8-14, după prima perfuzie. Obiectivul primar a fost proporția de pacienți care realizează un răspuns ACR20 în săptămâna 24. Pentru obiectivele pe termen lung, pacienții au fost monitorizați și după săptămâna 24, inclusiv evaluarea radiografică la 56 săptămâni și la 104 săptămâni. Ca urmare a extensiei protocolului ca studiu deschis, 81% dintre pacienți, din grupul placebo stabilit inițial, au primit MabThera în intervalul dintre săptămâna 24 și 56.

Studiile clinice cu MabThera la pacienții cu poliartrită în stadiu incipient (pacienți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat și pacienți care au avut un răspuns inadecvat la metotrexat, dar care nu au fost încă tratați cu inhibitori TNF-alfa) și-au atins obiectivul primar. MabThera nu este indicat acestor pacienți, deoarece datele de siguranță ale tratamentului pe termen lung cu MabThera sunt insuficiente, mai ales în ceea ce privește riscul dezvoltării malignităților și LMP.

Rezultatele activității bolii

MabThera în asociere cu metotrexat a crescut semnificativ proporția pacienților care au prezentat o îmbunătățire cu cel puțin 20% a scorului ACR comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 12). În toate studiile de dezvoltare, beneficiul tratamentului pentru pacienți a fost similar, independent de vârstă, sex, suprafață corporală, rasă, numărul tratamentelor anterioare și statusul bolii.

O îmbunătățire semnificativă clinic și statistic a fost, de asemenea, observată în toate componentele individuale ale răspunsului ACR (numărul articulațiilor inflamate și sensibile, evaluarea globală a pacientului și medicului, index scor de dizabilitate (HAQ), evaluarea durerii și Proteina C Reactivă (mg/dl).

Tabel 15 Rezultatele răspunsului clinic privind obiectivul primar în Studiul clinic 1 (Populație ITT)

	Rezultat†	Placebo+MTX	MabThera +MTX (2 x 1000 mg)
Studiul clinic 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Răspuns EULAR (Bun/Moderat)	44 (22%)	193 (65%)***
	Media modificării DAS	-0,34	-1,83***

† Rezultat la 24 săptămâni

Diferență semnificativă față de placebo + MTX la momentul principal de evaluare: ***p ≤ 0,0001

Pacienții tratați cu MabThera în asociere cu metotrexat au prezentat o reducere semnificativ mai mare a scorului activității bolii (DAS28) comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 15). Similar, un număr semnificativ mai mare de pacienți tratați cu MabThera și metotrexat au prezentat un răspuns European League Against Rheumatism (EULAR) bun până la moderat, comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 15).

Răspuns radiografic

Afectarea structurală a articulației a fost evaluată radiografic și exprimată prin modificare în Scorul Sharp Total modificat (mTSS) și a componentelor sale, scorul eroziunii articulare și scorul îngustării spațiului articular.

În Studiul clinic 1, la pacienții tratați cu MabThera în asociere cu metotrexat care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la una sau mai multe terapii cu inhibitori TNF, s-a demonstrat la examenul radiografic, după 56 săptămâni, o progresie semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții care au primit inițial metotrexat în monoterapie. La 81% dintre pacienții care au primit inițial metotrexat în monoterapie, s-a administrat MabThera fie ca terapie de salvare în intervalul dintre săptămânile 16-24, fie ca urmare a extensiei studiului înainte de săptămâna 56. De asemenea, o proporție mai mare de pacienți cărora li s-a administrat inițial MabThera/MTX nu a prezentat progresie erozivă în intervalul de 56 săptămâni (Tabel 16).

Tabel 16 Rezultate radiografice la 1 an (populația mITT)

	Placebo+MTX	MabThera+MTX 2 × 1000 mg
Studiul clinic 1	(n = 184)	(n = 273)
Modificarea medie de la momentul inițial:		
Scor Sharp total modificat	2,30	1,01*
Scorul eroziunii articulare	1,32	0,60*
Scorul îngustării spațiului articular	0,98	0,41**
Proporția de pacienți fără modificări radiografice	46%	53%, NS
Proporția de pacienți fără modificare erozivă	52%	60%, NS

150 pacienți randomizați inițial cu placebo + MTX în Studiul clinic 1 au primit cel puțin o serie de tratament de RTX + MTX pe o perioadă de un an

* p < 0,05, ** p < 0,001. Abreviere: NS, ne semnificativ

De asemenea, a fost observată pe termen lung inhibarea ratei afectării articulare progresive. Analiza radiografică la 2 ani în Studiul clinic 1 a demonstrat reducerea semnificativă a progresiei afectării structurii articulare la pacienții care au primit MabThera în asociere cu metotrexat, comparativ cu cei cu metotrexat în monoterapie, precum și o proporție semnificativ mai mare de pacienți fără progresia afectării articulare pe o perioadă de 2 ani.

Rezultate privind funcția fizică și calitatea vieții

La pacienții tratați cu MabThera s-a observat o reducere semnificativă a indexului de dizabilitate (HAQ-DI) și a scorului fatigabilității (FACIT-Fatigabilitate), comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie. Proporția pacienților tratați cu MabThera arată o diferență importantă clinic minimă (MCID) a HAQ-DI (definit ca reducere a scorului total individual > 0,22) și a fost de asemenea mai mare decât în rândul pacienților tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 17).

Îmbunătățirea semnificativă a stării de sănătate raportată la calitatea vieții a fost de asemenea observată cu îmbunătățirea semnificativă a scorului de sănătate fizică (PHS) și a scorului de sănătate mentală (MHS) a SF-36. Ulterior, o proporție semnificativ mai mare de pacienți a atins MCID pentru aceste scoruri (Tabel 17).

Tabel 17 Rezultatele privind funcția fizică și calitatea vieții la săptămâna 24 în Studiul clinic 1

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

† Rezultat la săptămâna 24

Diferența semnificativă față de placebo la momentul principal de evaluare: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Eficacitatea la pacienți seropozitivi la autoanticorpi (RF și/sau anti-CCP)

Pacienții seropozitivi la Factorul Reumatoid (RF) și/sau anticorpii îndreptați împotriva peptidelor citrinate ciclic (anti-CCP) care au fost tratați cu MabThera în asociere cu metotrexat au arătat un răspuns crescut comparativ cu pacienții negativi la ambele.

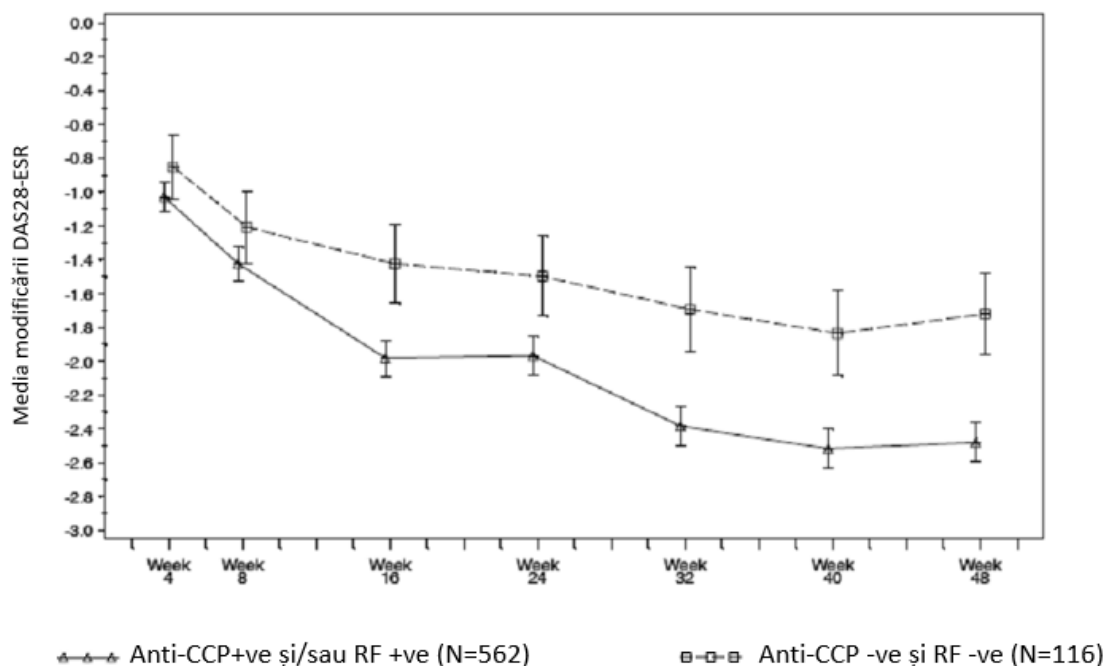
Rezultatele eficacității la pacienții tratați cu MabThera au fost analizate pe baza statusului autoanticorpilor înainte de începerea tratamentului. La săptămâna 24, pacienții care au fost seropozitivi la RF și/sau anti-CCP la momentul inițial au avut o probabilitate semnificativ crescută de realizare a răspunsurilor ACR20 și 50 comparativ cu pacienții seronegativi ($p=0,0312$ și $p=0,0096$) (Tabel 18). Aceste constatări au fost repetate la săptămâna 48, când autoanticorpii seropozitivi au crescut de asemenea semnificativ probabilitatea realizării ACR70. La săptămâna 48 pacienții seropozitivi au putut atinge răspunsuri ACR de 2-3 ori mai mult comparativ cu pacienții seronegativi. Pacienții seropozitivi au prezentat o scădere semnificativ mai mare în DAS28-ESR comparativ cu pacienții seronegativi (Figura 1).

Tabel 18 Rezumatul eficacității statusului autoanticorpilor la momentul inițial

	Săptămâna 24		Săptămâna 48	
	Seropozitivi (n=514)	Seronegativi (n=106)	Seropozitivi (n=506)	Seronegativi (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Răspuns EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Media modificării DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Nivelurile semnificative au fost definite ca * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

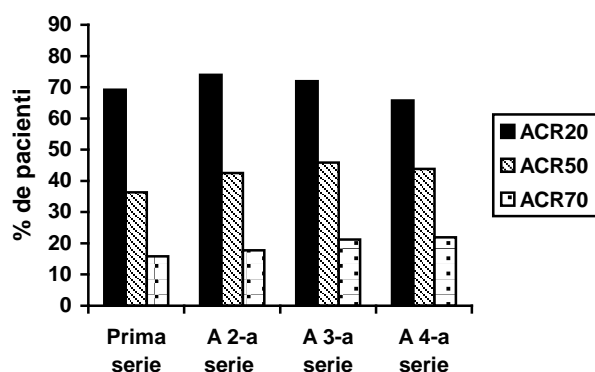
Figura 1: Modificare față de momentul inițial a DAS28-ESR prin statusul autoanticorpilor la momentul inițial



Eficacitatea pe termen lung în curele multiple de tratament

Tratamentul cu MabThera în asociere cu metotrexat pe parcursul curelor multiple de tratament a condus la îmbunătățiri sustinute ale semnelor și simptomelor clinice ale PR, așa cum este evidențiat prin răspunsurile ACR, DAS28-ESR și EULAR care au fost evidente în toate populațiile de pacienți studiate (Figura 2). A fost observată îmbunătățirea funcției fizice, așa cum este indicat în scorul HAQ-DI și proporția de pacienți care au realizat MCID pentru HAQ-DI.

Figura 2: Răspunsurile ACR pentru 4 serii de tratament (24 săptămâni după fiecare serie (între pacienți, între vizite)) la pacienți cu un răspuns inadecvat la inhibitori TNF (n=146)



Evaluări clinice de laborator

Un total de 392/3095 (12,7%) pacienți cu poliartrită reumatoidă au fost ADA pozitivi, în studiile clinice, după terapia cu MabThera. La majoritatea pacienților, apariția ADA nu a fost asociată cu deteriorare clinică sau cu un risc crescut de reacții la perfuziile ulterioare. Prezența ADA poate fi

asociată cu agravarea reacțiilor alergice sau cauzate de perfuzie după a doua perfuzie a seriilor ulterioare de tratament.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MabThera la toate subgrupele de copii și adolescenți cu artrită autoimună. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Experiența clinică în granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Inducția remisiunii la adulți

În Studiul 1 privind GPA/MPA, un număr total de 197 pacienți cu vârsta de 15 ani sau mai mare, cu GPA activă, severă (75%) și MPA (24%) au fost înrolați și tratați într-un studiu clinic de non-inferioritate, multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, cu comparator activ.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru li se administra fie ciclofosamidă pe cale orală zilnic (2 mg/kg/zi) timp de 3-6 luni, fie MabThera (375 mg/m²) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Toți pacienții din brațul cu ciclofosamidă au utilizat tratament de întreținere cu azatioprină în perioada de monitorizare. Pacienților din ambele brațe li s-au administrat 1000 mg de metilprednison (sau alt corticosteroid în doză echivalentă) pe zi, intravenos (IV) în puls terapie, timp de 1 până la 3 zile, urmat de prednison pe cale orală (1 mg/kg/zi, fără a depăși 80 mg/zi). Scăderea treptată a dozei de prednison s-a realizat astfel încât tratamentul să se desfășoare pe durata a 6 luni de la începerea studiului clinic.

Criteriul final primar a fost obținerea remisiunii complete la 6 luni, definită după scorul Birmingham al gradului de activitate al vasculitelor pentru granulomatoza Wegener (BVAS/WG) ca 0, și întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Limita de non-inferioritate predefinită pentru diferența între tratamente a fost de 20%. Studiul a demonstrat non-inferioritatea tratamentului cu MabThera față de ciclofosamidă pentru remisiunea completă (RC) la 6 luni (Tabel 19).

Eficacitatea a fost observată atât pentru pacienții nou diagnosticați cât și pentru pacienții cu recădere (Tabel 20).

Tabel 19 Procentul de pacienți adulți care au obținut remisiune completă la 6 luni (populația cu intenție de tratament*)

	MabThera (n = 99)	Ciclofosamidă (n = 98)	Diferența între tratamente (MabThera- Ciclofosamidă)
Rata	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b Î -3,2%, 24,3%) ^a
<p>- Î = interval de încredere. - * Situația cea mai nefavorabilă ^a Non-inferioritatea a fost demonstrată deoarece cea mai scăzută valoare (- 3.2%) a fost mai mare decât limita de non-inferioritate predeterminată (20%). ^b Indicele de încredere 95,1% reflectă o creștere de 0,001 alpha la calculul pentru o analiză interimară a eficacității.</p>			

Tabel 20 Remisiunea completă la 6 luni definită prin statusul bolii

	MabThera	Ciclofosfamidă	Diferența (ÎI 95%)
Numărul total de pacienți	n=99	n=98	
Nou diagnosticați	n=48	n=48	
Cu recădere	n=51	n=50	
Remisiune completă			
Numărul total de pacienți	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Nou diagnosticați	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6; 15,3)
Cu recădere	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Situația ce mai nefavorabilă se aplică pentru pacienții cu date lipsă

Remisiune completă la 12 luni și 18 luni

În grupul tratat cu MabThera, 48% dintre pacienți au obținut RC la 12 luni și 39% dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. În cazul pacienților tratați cu ciclofosfamidă (urmată de azatioprină pentru întreținerea remisiunii complete), 39% dintre pacienți au obținut remisiune completă la 12 luni, iar 33% dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. De la luna a 12-a la luna a 18-a, au fost observate în grupul tratat cu MabThera 8 cazuri de recăderi comparativ cu patru în grupul tratat cu ciclofosfamidă.

Evaluări de laborator

Un total de 23/99 (23%) de pacienți tratați cu MabThera din cadrul studiului clinic privind inducția remisiunii au fost ADA pozitivi la 18 luni. Niciunul dintre cei 99 pacienți tratați cu MabThera nu au fost ADA pozitivi la screening. Nu a existat nicio tendință vizibilă sau un efect negativ aparent al prezenței ADA asupra profilului de siguranță și eficacitate în cadrul studiului de inducție a remisiunii.

Tratamentul de întreținere la adulți

Într-un studiu prospectiv, multicentric, controlat, deschis, au fost randomizați în total 117 de pacienți (88 cu GPA, 24 cu MPA și 5 cu vasculită asociată cu ANCA și implicare exclusiv renală) cu remisiune a bolii pentru a primi azatioprină (59 pacienți) sau MabThera (58 pacienți). Pacienții incluși au avut vârste cuprinse între 21 și 75 de ani și boală nou diagnosticată sau recurentă aflată în remisiune completă după tratamentul combinat cu glucocorticoizi și ciclofosfamidă administrată în pulsterapie. Majoritatea pacienților au fost ANCA pozitivi la stabilirea diagnosticului sau în decursul evoluției bolii; au prezentat vasculită necrotizantă a vaselor mici, confirmată histologic, cu fenotip clinic de GPA sau MPA sau vasculită asociată cu ANCA și implicare exclusiv renală sau ambele tipuri de vasculită.

Terapia de inducție a remisiunii a constat din prednison i.v., conform unei scheme de administrare la decizia medicului, precedat la unii pacienți de pulsterapie cu metilprednisolon, în asociere cu ciclofosfamidă în pulsuri până la obținerea remisiunii după 4-6 luni de tratament. La momentul respectiv și în interval de maximum 1 lună de la ultima doză de ciclofosfamidă, pacienții au fost randomizați pentru a primi fie MabThera (două perfuzii intravenoase de 500 mg la interval de două săptămâni una de cealaltă [în ziua 1 și ziua 15], urmate de o doză de 500 mg intravenos administrată la intervale de 6 luni timp de 18 luni), fie azatioprină (administrată pe cale orală în doză de 2 mg/kg/zi timp de 12 luni, apoi în doză de 1,5 mg/kg/zi timp de 6 luni și ulterior în doză de 1 mg/kg/zi timp de 4 luni [tratamentul a fost întrerupt după această perioadă de 22 luni]). Tratamentul cu prednison a fost administrat în doze reduse progresiv și apoi menținut în doză redusă (de aproximativ 5 mg pe zi) timp de cel puțin 18 luni după randomizare. Alegerea schemei de reducere a dozelor de prednison și decizia de oprire a tratamentului cu prednison după 18 luni au revenit medicului investigator.

Toți pacienții au fost urmăriți până în luna 28 (10 sau, respectiv, 6 luni după administrarea ultimei perfuzii de MabThera sau a ultimei doze de azatioprină). Profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* a fost obligatorie la toți pacienții cu număr al limfocitelor T CD4+ sub pragul de 250 celule pe milimetru cub.

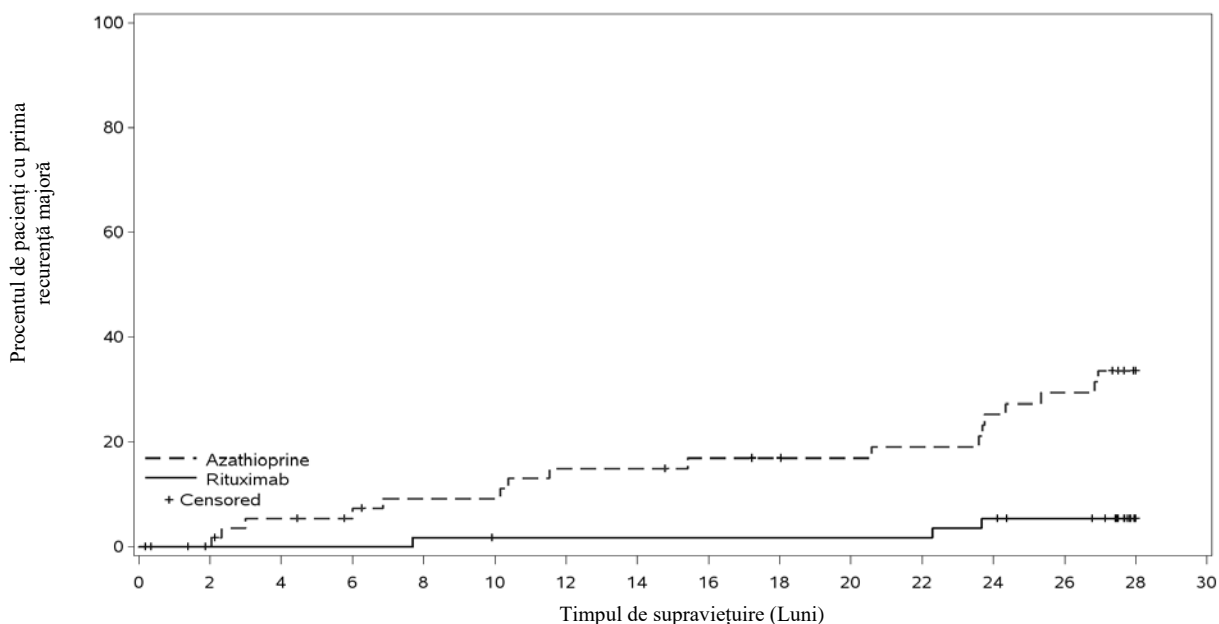
Parametrul principal de evaluare a rezultatelor a fost rata episoadelor de recurență majoră la luna 28.

Rezultate

La luna 28, au fost înregistrate cazuri de recurență majoră (definită prin reapariția semnelor clinice și/sau valorilor testelor de laborator indicând vasculită activă ($[BVAS] > 0$) care poate cauza leziuni la nivelul organelor sau insuficiență de organ sau poate pune viața în pericol) la 3 pacienți (5%) din grupul tratat cu MabThera și la 17 pacienți (29%) din grupul tratat cu azatioprină ($p=0,0007$). Recurențe minore (care nu pun viața în pericol sau nu implică leziuni majore la nivelul organelor) au fost înregistrate la șapte pacienți din grupul tratat cu MabThera (12%) și la opt pacienți din grupul tratat cu azatioprină (14%).

Curbele pentru rata de incidență cumulată au indicat faptul că intervalul de timp până la apariția primei recurențe majore a fost mai lung la pacienții tratați cu MabThera, începând din luna a 2-a și menținându-se până în luna 28 (Figura 3).

Figura 3: Incidența cumulată în timp a apariției primei recurențe majore



Procentul de pacienți cu prima recurență majoră																
Azatioprină	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Număr de pacienți aflați la risc																
Azatioprină	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Notă: Pacienții au fost cenzurați la 28 de luni dacă nu au avut niciun eveniment

Evaluări de laborator

În total, 6 din 34 pacienți (18%) tratați cu MabThera în cadrul studiului clinic cu terapie de întreținere au dezvoltat anticorpi anti-medicament (ADA). Nu a existat nicio tendință sau un efect negativ aparent al prezenței ADA asupra profilului de siguranță și eficacitate în cadrul studiului clinic cu terapie de întreținere.

Copii și adolescenți

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Studiul WA25615 (PePRS) a fost un studiu multicentric, deschis, cu un singur braț, fără braț de control, realizat la 25 de pacienți copii și adolescenți (≥ 2 ani până la < 18 ani) cu GPA sau MPA activă, severă. Vârsta mediană a pacienților din studiu a fost de: 14 ani (limite: 6-17 ani) iar majoritatea pacienților (20/25 [80%]) au fost de sex feminin. În total, 19 pacienți (76%) aveau GPA iar 6 pacienți (24%) aveau MPA la includerea în studiu. Optsprezece pacienți (72%) aveau boală nou diagnosticată la includerea în studiu (13 pacienți cu GPA și 5 pacienți cu MPA), iar 7 pacienți aveau boală recidivantă (6 pacienți cu GPA și 1 pacient cu MPA).

Design-ul studiului a constat dintr-o perioadă inițială de 6 luni de inducție a remisiunii, cu o perioadă de monitorizare de minimum 18 luni, până la maximum 54 de luni (4,5 ani), în total. Pacienții trebuiau să primească minimum 3 doze de metilprednisolon administrat intravenos (30 mg/kg/zi, fără a depăși 1 g/zi) înainte de prima perfuzie de MabThera. Dacă din punct de vedere clinic era indicat, s-au putut administra doze zilnice suplimentare (maximum trei) de metilprednisolon intravenos. Regimul terapeutic de inducție a remisiunii a constat din patru perfuzii intravenoase săptămânale de MabThera în doză de 375 mg/ m² SC, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale studiului în combinație cu prednisolon sau prednisone, administrate oral în doză de 1 mg/kg/zi (max 60 mg/zi), doză scăzută treptat la minimum 0,2 mg/kg/zi (max 10 mg/zi) până în Luna 6. După faza de inducție a remisiunii, conform deciziei investigatorului, pacienții au putut primi alte perfuzii de MabThera în sau după Luna 6, pentru a menține remisiunea PVAS și a controla activitatea bolii (inclusiv boala progresivă sau activare) sau de a obține prima remisiune.

Toți cei 25 de pacienți au primit toate cele patru perfuzii intravenoase săptămânale în faza de 6 luni de inducție a remisiunii. În total, 24 din 25 pacienți au finalizat minimum 18 luni de monitorizare.

Obiectivele acestui studiu au fost evaluarea siguranței, a parametrilor PK și eficacității MabThera la pacienții copii și adolescenți cu GPA și MPA (≥ 2 până la < 18 ani). Obiectivele de eficacitate ale studiului au fost exploratorii, fiind evaluate în principal cu ajutorul scorului PVAS (Pediatric Vasculitis Activity Score) (Tabelul 21).

Doza cumulativă de glucocorticoizi (administrați intravenos și oral) până în luna 6:

Douăzeci și patru din 25 de pacienți (96%) din Studiul WA25615 au obținut o reducere a glucocorticoizilor administrați pe cale orală la 0,2 mg/kg/zi (sau mai puțin, ori egală cu 10 mg/zi, indiferent care a fost mai mică) la sau până în Luna 6 în timpul reducerii steroizilor administrați pe cale orală definiți în protocol.

A fost observată o scădere a mediane ratei totale de utilizare a glucocorticoizilor orali din săptămâna 1 (mediana = 45 mg doză echivalentă de prednison [IQR: 35 – 60]) până la Luna 6 (mediana = 7,5 mg [IQR: 4-10]), care s-a menținut ulterior la Luna 12 (mediana = 5 mg [IQR: 2-10]) și la Luna 18 (mediana = 5 mg [IQR: 1-5]).

Tratamentul în faza de monitorizare

În timpul perioadei totale a studiului, pacienților li s-au administrat între 4 și 28 perfuzii de MabThera (până la 4,5 ani [53,8 luni]). Pacienților li s-a administrat până la 375 mg/m² x 4 MabThera, aproximativ la fiecare 6 luni conform deciziei investigatorului. În total, un tratament suplimentar cu rituximab s-a administrat unui număr de 17 din 25 pacienți (68%) în sau după Luna 6 până la data închiderii comune, iar unui număr de 14 din acești 17 pacienți li s-au administrat un tratament suplimentar cu rituximab între Luna 6 și Luna 18.

Tabel 21 Studiul WA25615 (PePRS) – Remisiunea PVAS până în Lunile 1, 2, 4, 6, 12 și 18

Vizita de studiu	Numărul de respondenți cu remisiunea PVAS* (rata de răspuns [%]) n=25	ÎI 95% ^a
Luna 1	0	0,0%, 13,7%
Luna 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Luna 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Luna 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Luna 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Luna 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%

*Remisiunea PVAS este definită printr-un PVAS de 0 și doza de glucocorticoid scăzută treptat la 0,2 mg/kg/zi (sau 10 mg/zi, oricare e mai mică), la momentul evaluării.
^arezultatele de eficacitate sunt exploratorii și nu s-au realizat analize statistice formale pentru aceste obiective
Tratamentul cu MabThera (375 mg/m² x 4 perfuzii) până în Luna 6 a fost identic pentru toți pacienții. Tratamentul de monitorizare după Luna 6 a fost la latitudinea investigatorului.

Evaluările de laborator

În total, 4/25 pacienți (16%) au prezentat ADA în decursul perioadei totale de studiu. Date limitate arată că nu a existat nicio tendință observată a reacțiilor adverse raportate la pacienții cu ADA pozitivi.

Nu a existat nicio tendință vizibilă sau un impact negativ al prezenței ADA asupra siguranței sau eficacității în studiile clinice cu pacienți copii și adolescenți cu GPA și MPA.

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligativitatea de a transmite rezultatele studiilor cu MabThera la pacienții copii cu vârsta < 2 ani și GPA sau MPA severă, activă. Vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la modul de utilizare la copii și adolescenți.

Experiența clinică în pemfigusul vulgar

Studiul 1 PV (studiul ML22196)

Eficacitatea și siguranța MabThera în asociere cu terapia pe termen scurt cu glucocorticoizi (prednison) în doză redusă a fost evaluată la pacienți nou diagnosticați cu pemfigus moderat până la sever (74 cu pemfigus vulgar [PV] și 16 cu pemfigus foliaceu [PF] în cadrul acestui studiu clinic randomizat, deschis, controlat, multicentric. Pacienții aveau vârste cuprinse între 19 și 79 de ani și nu primiseră anterior niciun tratament pentru pemfigus. La nivelul populației cu PV, 5 pacienți (13%) din grupul tratat cu MabThera și 3 pacienți (8%) din grupul tratat cu prednison în doze standard au prezentat boală moderată și 33 pacienți (87%) din grupul cu MabThera și 33 pacienți (92%) din grupul cu prednison în doze standard au prezentat boală severă în conformitate cu criteriile de evaluare a severității bolii definite de Harman.

Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bolii la înrolare (moderată sau severă) și randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie MabThera și prednison în doză redusă, fie prednison în doză standard. La pacienții randomizați în grupul de tratament cu MabThera s-a administrat o perfuzie intravenoasă inițială de 1000 mg de MabThera în ziua de studiu 1 în asociere cu prednison pe cale orală, în doză de 0,5 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 3 luni dacă aceștia prezentau boală moderată sau în doză de 1 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 6 luni dacă prezentau boală severă; o a doua perfuzie intravenoasă de 1000 mg a fost administrată în ziua de studiu 15. Dozele de întreținere de 500 mg MabThera au fost administrate în lunile 12 și 18. Pacienții randomizați la grupul

cu prednison în doză standard au primit o doză inițială de prednison pe cale orală de 1 mg/kg/zi, redusă progresiv pe parcursul a 12 luni dacă prezentau boală moderată sau de 1,5 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 18 luni dacă prezentau boală severă. Pacienții din grupul cu MabThera care manifestau recurența bolii puteau primi o perfuzie suplimentară de 1000 mg de MabThera în asociere cu reluarea dozelor sau creșterea dozelor de prednison. Perfuziile de întreținere sau în caz de recurență a bolii au fost administrate la interval de minimum 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Obiectivul primar al studiului a fost remisiunea completă (epitelializare completă și absența leziunilor noi și/sau deja stabilite) la luna 24 în absența tratamentului cu prednison timp de două luni sau mai mult (fără tratament cu corticosteroizi [CR] timp de ≥ 2 luni).

Rezultatele Studiului 1 PV

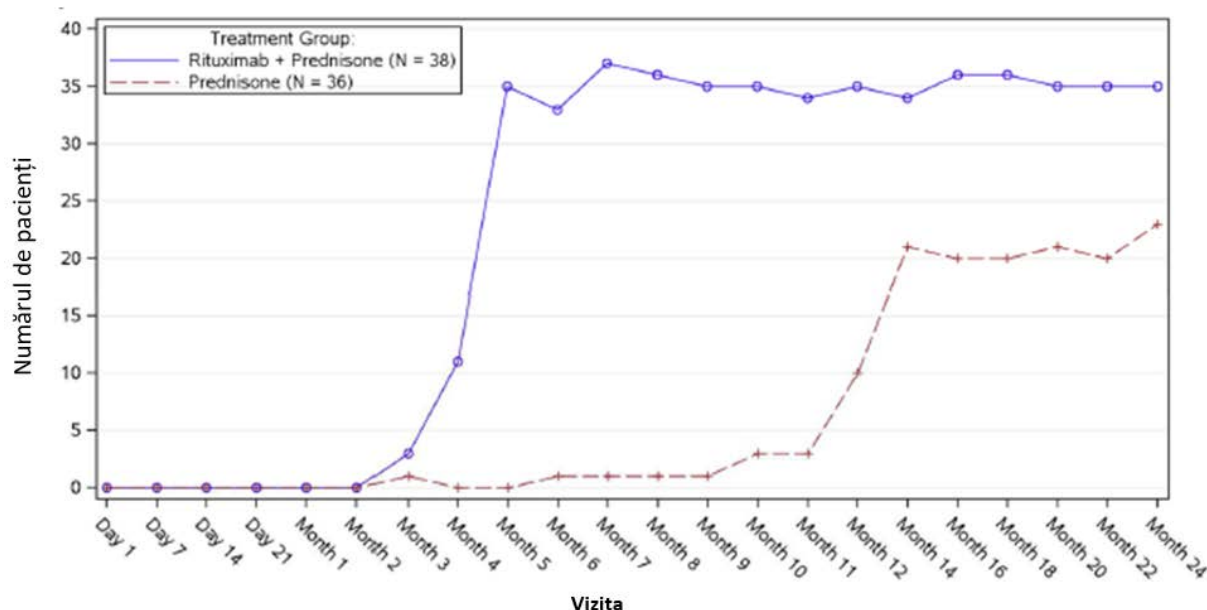
Studiul a generat rezultate semnificative din punct de vedere statistic și superioare pentru MabThera și prednison în doză redusă față de prednison în doză standard în atingerea obiectivului de neutilizare a CR ≥ 2 luni la luna 24 la pacienții cu PV (vezi Tabel 22).

Tabel 22 Proporția pacienților cu PV care au obținut remisiunea completă fără a utiliza tratament cu corticosteroizi timp de două luni sau mai mult la luna 24 (populația cu intenție de tratament - PV)

	Rituximab + Prednison N=38	Prednison N=36	Valoare p ^a	ÎI 95% ^b
Numărul pacienților cu răspuns (rata de răspuns [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4, 76,5)
^a valoarea p a fost generată prin testul exact Fisher cu o corecție mid-p				
^b intervalul de încredere 95% este intervalul Newcombe corectat				

Numărul pacienților care au primit rituximab plus o doză redusă de prednison în cazul neutilizării tratamentului cu prednison sau o doză minimă (doza de prednison de 10 mg sau mai puțin pe zi) comparativ cu doza standard de prednison la pacienți o perioadă de tratament peste 24 de luni, a arătat un efect al MabThera care permite evitarea corticoterapiei (Figura 4).

Figura 4: Numărul de pacienți care nu au folosit terapie cu corticosteroizi sau o doză minimă de corticosteroizi (≤ 10 mg/zi) în timp



Evaluarea post-hoc a rezultatelor retrospective ale analizelor de laborator

La 18 luni, un total de 19/34 de pacienți (56%) cu PV care au fost tratați cu MabThera au avut rezultate pozitive la testul pentru depistarea anticorpilor ADA. Relevanța clinică a formării ADA la pacienții cu PV tratați cu MabThera nu este clară.

Studiul 2 PV (studiul WA29330)

În cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, dublu-dummy, controlat cu comparator activ, au fost evaluate eficacitatea și siguranța MabThera comparativ cu ale micofenolatului mofetil (MMF) la pacienții cu PV moderat până la sever care primesc la intrarea în studiu 60-120 mg/zi prednison administrat oral sau echivalent (1,0-1,5 mg/kg/zi) și scăzut treptat pentru a ajunge la o doză de 60 sau 80 mg/zi până în ziua 1. Pacienții au avut un diagnostic confirmat cu PV în ultimele 24 de luni și dovezi de boală moderată până la severă (definită printr-un indice de activitate a bolii pemphigus, (Pemphigus Disease Area Index), PDAI, cu un scor de activitate ≥ 15)).

Un număr de 135 de pacienți au fost randomizați la tratament cu MabThera în doză de 1000 mg, administrat în ziua 1, ziua 15, săptămâna 24 și săptămâna 26 sau la tratament pe cale orală cu MMF 2 g/zi, timp de 52 săptămâni, în combinație cu doze orale de 60 mg sau 80 mg de prednison, planificate a fi scăzute progresiv la 0 mg/zi până în săptămâna 24.

Obiectivul de eficacitate principal pentru acest studiu a fost evaluarea la săptămâna 52 a eficacității MabThera comparativ cu MMF în obținerea remisiunii complete susținute, definite prin vindecarea leziunilor și absența leziunilor noi (mai precis, scor de activitate PDAI de 0) în contextul reducerii dozelor de prednison sau echivalent la 0 mg/zi și menținerea acestui răspuns timp de minimum 16 săptămâni consecutive, pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni.

Rezultatele Studiului 2 PV

Studiul a demonstrat superioritatea tratamentului cu MabThera față de MMF în asociere cu corticoterapia orală în doze scăzute progresiv, în atingerea RC de neutilizare a corticosteroizilor timp de ≥ 16 săptămâni, la săptămâna 52, în rândul pacienților cu PV (Tabelul 23). Majoritatea pacienților din populația mITT erau recent diagnosticați (74%) și 26% dintre pacienți aveau boală stabilă (durată a bolii ≥ 6 luni și tratament anterior pentru PV).

Tabel 23 Proportia pacienților cu PV care au obținut remisiunea completă susținută constând în neutilizarea corticosteroizilor timp de 16 săptămâni sau mai mult la săptămâna 52 (populația cu intenție de tratament modificată)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Diferență (Î 95%)	Valoare p
Număr de respondenți (rată de răspuns [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	<0,0001
Pacienți recent diagnosticați	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacienți cu boală stabilită	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = micofenolat mofetil; Î = interval de încredere; Pacienți recent diagnosticați = durată a bolii < 6 luni sau niciun tratament anterior pentru PV; Pacienți cu boală stabilită = durată a bolii ≥ 6 luni și tratament anterior pentru PV; Pentru calcularea valorii p s-a utilizat testul Cochran-Mantel-Haenszel.				

Analiza tuturor parametrilor secundari (inclusiv doza orală cumulată de corticosteroizi, numărul total de exacerbări ale bolii și modificarea calității vieții în relație cu starea de sănătate, măsurată prin Indicele Dermatologic de Calitate a Vieții) a confirmat rezultatele statistic semnificative pentru MabThera comparativ cu MMF. Testarea obiectivelor secundare a fost controlată pentru multiplicitate.

Expunerea la glucocorticoizi

Doza orală cumulată de corticosteroizi a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu MabThera. Doza cumulată mediană (min, max) de prednison la săptămâna 52 a fost de 2775 mg (450, 22180) în grupul de tratament cu MabThera, comparativ cu 4005 mg (900, 19920) în grupul tratat cu MMF (p=0,0005).

Exacerbările bolii

Numărul total al exacerbărilor bolii a fost semnificativ mai mic la pacienții tratați cu MabThera, comparativ cu MMF (6 față de 44, p<0,0001) și proporția pacienților cu cel puțin un episod de exacerbare a fost mai mică (8,1% comparativ cu 41,3%).

Evaluări de laborator

Până în săptămâna 52, un număr total de 20 din 63 (31,7%) pacienți cu PV tratați cu MabThera au prezentat rezultate pozitive la testul pentru ADA (19 cu ADA induși de tratament, 1 cu titru ADA amplificat de tratament). Nu a fost observat niciun impact negativ al prezenței ADA asupra siguranței sau eficacității în Studiul 2 privind PV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Limfom non-Hodgkin, la pacienții adulți

Pe baza analizei farmacocineticii unei populații de 298 pacienți cu LNH care au primit o singură perfuzie sau mai multe perfuzii de MabThera, în monoterapie sau în combinație cu terapie CHOP (dozele de MabThera administrate variază de la 100 la 500 mg/m²), la populația caracteristică se estimează un clearance nespecific (Cl₁) și clearance specific (Cl₂), cel mai probabil în colaborare cu celulele B sau încărcătura tumorală și compartimentul central al volumului de distribuție (V₁), care au fost de 0,14 l/zi, 0,59 l/zi, respectiv 2,7 l. Timpul median de înjumătățire prin eliminare estimat pentru MabThera a fost de 22 zile (interval de la 6,1 la 52 zile). Numărul inițial al celulelor CD19-pozitive și mărimea leziunilor tumorale măsurabile contribuie la o parte a variabilității Cl₂ al MabThera în datele de la 161 pacienți care au primit 375 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă pentru 4 doze săptămânale. Pacienții cu număr mai mare de celule CD19-pozitive sau leziuni tumorale au avut un Cl₂ mai mare. Totuși, o mare componentă a variabilității individuale rămâne pentru Cl₂ după corecția pentru numărul celulelor CD19-pozitive sau mărimea leziunii tumorale. V₁ variază prin aria suprafeței

corporale (BSA) și terapia CHOP. La această variabilitate a V_1 (27,1% și 19,0%) a contribuit media BSA (1,53 până la 2,32 m²), respectiv terapia CHOP concurrentă, care au fost relativ scăzute. Vârsta, sexul și statusul de performanță OMS nu au avut efect asupra farmacocineticii MabThera. Această analiză sugerează că ajustarea dozei de MabThera cu oricare dintre co-variabilele testate se așteaptă să nu determine reduceri semnificative în variabilitatea farmacocineticii sale.

MabThera, administrat ca o perfuzie intravenoasă la o doză de 375 mg/m² la intervale săptămânale pentru 4 doze la 203 pacienți cu LNH netratați anterior cu MabThera, a adus un beneficiu al C_{max} medii după a patra perfuzie de 486 μg/ml (interval între 77,5 și 996,6 μg/ml). Rituximab a fost detectabil în serul pacienților timp de 3 – 6 luni după terminarea ultimului tratament.

După administrarea de MabThera în doză de 375 mg/m² ca perfuzie intravenoasă la intervale săptămânale pentru 8 doze, la 37 pacienți cu LNH, valoarea medie a C_{max} a crescut cu fiecare perfuzie succesivă, situându-se de la o medie de 243 μg/ml (interval 16 – 582 μg/ml) după prima perfuzie, până la 550 μg/ml (interval 171 – 1177 μg/ml) după a opta perfuzie.

Profilul farmacocinetic al MabThera când este administrat în 6 perfuzii de câte 375 mg/m² în combinație cu 6 cicluri de chimioterapie CHOP a fost similar cu cel observat în cazul administrării MabThera în monoterapie.

DLBCL/BL/BAL/BLL la pacienții copii și adolescenți

În studiul clinic care studiază DLBCL/BL/BAL/BLL pediatric, PK a fost studiat pe un subgrup de 35 de pacienți cu vârsta de peste 3 ani. PK a fost comparabil între cele grupe de vârstă (≥ 3 ani până la < 12 ani comparativ cu ≥ 12 ani < 18 ani). După două perfuzii intravenoase cu MabThera de 375 mg/m² în fiecare din cele două cicluri de tratament de inducție (ciclul 1 și 2) urmate de o perfuzie intravenoasă cu MabThera de 375 mg/m² în fiecare din ciclurile de tratament de consolidare (ciclul 3 și 4), concentrația maximă a fost cea mai ridicată după cea de-a patra perfuzie (ciclul 2) cu o medie geometrică de 347 μg/ml, urmată de concentrațiile maxime cu medie geometrică mică (Ciclul 4: 247 μg/ml). Cu acest regim de dozare, s-au menținut concentrațiile minime (geometric înseamnă: 41,8 μg/ml (pre-doză Ciclul 2; după 1 ciclu), 67,7 μg/ml (pre-doză Ciclul 3, după 2 cicluri) și 58,5 μg/ml (pre-doză Ciclul 4, după 3 cicluri)). Timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de peste 3 ani a fost de 26 de zile.

Caracteristicile PK ale MabThera la pacienții copii și adolescenți cu DLBCL/BL/BAL/BLL au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu LNH.

Cu toate că nu sunt disponibile date PK la grupul de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, predicția PK a populației susține expunerea sistemică comparabilă (ASC, C_{min}) la acest grup de vârstă cu grupul de pacienți cu vârsta ≥ 3 ani (Tabelul 24). Cu toate că o dimensiune mai mică a tumorii la momentul inițial are legătură cu o expunere ridicată datorată unui clearance dependent de timp mai mic, expunerile sistemice impactate de diferite dimensiuni ale tumorii rămân în intervalul de expunere care a fost eficient și a avut un profil de siguranță acceptabil.

Tabel 24 Parametrii estimați PK după administrarea schemei terapeutice de Rituximab la pacienții copii și adolescenți cu DLBCL/BL/BAL/BLL

Grup de vârstă	≥ 6 luni până la < 3 ani	≥ 3 până la < 12 ani	≥ 12 până la < 18 ani
C_{min} (μg/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
ASC ₁₋₄ cicluri (μg*zi/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Rezultatele sunt prezentate ca medii (min – max); C_{min} este pre-doză Ciclul 4.

Leucemia limfocitară cronică

MabThera a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă la o doză a primului ciclu de 375 mg/m² crescută la 500 mg/m² la fiecare ciclu pentru 5 doze, în asociere cu fludarabina și ciclofosfamida la pacienții cu LLC. C_{max} medie (N=15) a fost de 408 μg/ml (interval 97 – 764 μg/ml) după a cincea perfuzie de 500 mg/m² iar media timpului de înjumătățire terminal a fost de 32 zile (interval 14 – 62 zile).

Poliartrita reumatoidă

După două perfuzii intravenoase cu MabThera 1000 mg, la diferență de două săptămâni, timpul de înjumătățire mediu terminal a fost de 20,8 zile (interval de la 8,58 la 35,9 zile), clearance-ul sistemic mediu a fost de 0,23 l/zi (interval de la 0,091 la 0,67 l/zi) și volumul de distribuție mediu la starea de echilibru a fost de 4,6 l (interval de la 1,7 la 7,51 l). În urma analizei farmacocinetice a populației pentru aceiași parametri, s-au obținut aceleași valori medii ale clearance-ului sistemic și timpului de înjumătățire, 0,26 l/zi și respectiv, 20,4 zile. Analiza farmacocinetică a populației a arătat că BSA și sexul sunt cele mai importante co-variabile, ce explică variabilitatea individuală a parametrilor farmacocinetici. După ajustarea BSA, subiecții de sex masculin au avut un volum mai mare de distribuție și un clearance mai rapid comparativ cu subiecții de sex feminin. Diferențele farmacocinetice datorate sexului nu sunt considerate clinic relevante și nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Farmacocinetica rituximab a fost evaluată după administrarea intravenoasă (i.v.) a două doze de 500 mg și 1000 mg în zilele 1 și 15 din patru studii clinice. În toate aceste studii, farmacocinetica rituximab a fost proporțională cu doza în intervalul de doze limită studiat. C_{max} medie pentru rituximab seric după prima perfuzie a fost cuprinsă între 157 până la 171 μg/ml pentru doza de 2 x 500 mg și între 298 până la 341 μg/ml pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} medie variaza între 183 până la 198 μg/ml pentru doza de 2 x 500 mg și între 355 până și 404 μg/ml pentru doza de 2 x 1000 mg. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este cuprins între 15 și 16 zile pentru grupul cu doza de 2 x 500 mg și între 17 și 21 zile pentru grupul cu doza de 2 x 1000 mg. C_{max} medie a fost pentru ambele doze cu 16 până la 19% mai mare după a doua perfuzie, comparativ cu prima perfuzie.

Farmacocinetica rituximab a fost evaluată după administrarea i.v. a două doze de 500 mg și 1000 mg după reluarea tratamentului în a doua serie. C_{max} medie pentru rituximab seric după prima perfuzie este cuprinsă între 170 până la 175 μg/ml pentru o doză de 2 x 500 mg și între 317 până la 370 μg/ml pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} a fost de 207 μg/ml pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 377 până la 386 μg/ml pentru doza de 2 x 1000 mg. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare după a doua perfuzie, la a doua serie de tratament, a fost de 19 zile pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 21 și 22 zile pentru doza de 2 x 1000 mg. Parametrii farmacocinetici pentru rituximab au fost comparabili pe parcursul celor două serii de tratament.

Pentru populația cu răspuns inadecvat la anti-TNF, parametrii farmacocinetici (PK), după schema terapeutică cu aceeași doză (2 x 1000 mg, IV, la interval de două săptămâni), au fost similari, cu o concentrație plasmatică medie maximă de 369 μg/ml și un timp de înjumătățire terminal mediu de 19,2 zile.

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Populația adultă

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică a populației provenind de la 97 pacienți cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li s-a administrat 375 mg/m² MabThera o dată pe săptămână timp de patru administrări, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat a fost de 23 zile (interval, de la 9 la 49 zile). Clearance-ul mediu al rituximab și volumul de distribuție au fost de 0,313 l/zi (interval, de la 0,116 la 0,726 l/zi) și respectiv 4,50 l (interval de la 2,25 la 7,39). Concentrația maximă în primele 180 de zile (C_{max}), concentrația minimă în Ziua a 180-a (C180) și aria cumulativă de sub curbă după cele 180 zile (ASC180) au fost de ([intervalul] mediu) 372,6 (252,3-533,5) μg/ml, 2,1 (0-29,3) μg/ml și, respectiv 10302 (3653-21874) μg/ml*zile. Parametrii PK ai rituximab la pacienții adulți cu GPA și MPA par similari cu cei observați la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Copii și adolescenți

Pe baza analizelor de farmacocinetică a populației provenind de la 25 de copii (6-17 ani) cu GPA și MPA cărora li s-a administrat 375 mg/m² de MabThera o dată pe săptămână timp de patru administrări, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat a fost de 22 de zile (interval, de la 11 la 42 zile). Clearance-ul mediu al rituximab și volumul de distribuție au fost de 0,221 l/zi (interval, de la 0,0996 la 0,381 l/zi) și, respectiv 2,27 l (interval, de la 1,43 la 3,17 l). Concentrația maximă în primele 180 de zile (C_{max}), concentrația minimă în Ziua a 180-a (C180) și aria cumulativă de sub curbă după cele 180 zile (ASC180) au fost de ([intervalul] mediu) 382,8 (270,6-513,6) μg/ml, 0,9 (0-17,7) μg/ml și, respectiv 9787 (4838-20446) μg/ml*zi. Parametrii PK ai rituximab au fost similari cu cei de la adulții cu GPA sau MPA, după ajustarea în funcție de efectul SC asupra clearance-ului și a volumului de distribuție.

Pemfigus vulgar

Parametrii farmacocinetici la pacienții cu PV adulți cărora li s-a administrat MabThera în doză de 1000 mg în zilele 1, 15, 168 și 182 sunt rezumați în Tabelul 25.

Tabel 25 Parametrii farmacocinetici la pacienții cu PV adulți din Studiul 2 PV

Parametru	Ciclul tratamentului în perfuzie	
	Ciclul 1 de tratament în doză de 1000 mg Ziua 1 și ziua 15 N=67	Ciclul 2 de tratament în doză de 1000 mg Ziua 168 și ziua 182 N=67
Timp de înjumătățire plasmatică terminal Valoare mediană (interval)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Clearance plasmatic (l/zi) Valoare mediană (interval)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volum de distribuție în compartimentul central (l) Valoare mediană (interval)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

După primele două administrări de rituximab (în ziua 1 și 15, corespunzând ciclului 1), parametrii farmacocinetici la pacienții cu PV au fost similari cu cei ai pacienților cu GPA/MPA și ai pacienților cu PR. După ultimele două administrări (ziua 168 și ziua 182, corespunzând ciclului 2), clearance-ul plasmatic al rituximabului a scăzut, în timp ce volumul de distribuție în compartimentul central a rămas nemodificat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rituximab a demonstrat o specificitate accentuată pentru antigenul CD20 de pe celulele B. Studiile de toxicitate efectuate pe maimuțele cynomolgus nu au arătat alt efect decât depleția farmacologică așteptată a celulelor B în circulația periferică și în țesuturile limfatice.

Studiile de toxicitate, efectuate pe maimuțele cynomolgus, cu doze până la 100 mg/kg rituximab (tratament în zilele de gestație 20-50) au arătat că nu există toxicitate asupra fătului. Totuși, depleția farmacologică a celulelor B dependentă de doză a fost observată în organele limfoide ale fătului, care a persistat în perioada post-natală și a fost asociată cu o scădere a nivelului IgG la nou-născuții afectați. Numărul celulelor B revine la normal la aceste animale, în decurs de 6 luni de la naștere și nu compromise reacția de imunizare.

Nu s-au efectuat teste standard pentru investigarea mutagenezei, deoarece asemenea teste nu sunt relevante pentru această moleculă. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al rituximab.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a determina efectele rituximab asupra fertilității. În studiile de toxicitate generală la maimuțele cynomolgus nu au fost observate efecte negative asupra organelor de reproducere la masculi sau la femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu (E331)
Polisorbat 80 (E433)
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E524)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E507)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu s-au constatat incompatibilități între MabThera și clorura de polivinil sau pungile de polietilenă sau seturile de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Medicament diluat

- După diluarea aseptică în soluție de clorură de sodiu
Soluția perfuzabilă preparată de MabThera în soluție de clorură de sodiu 0,9% este stabilă fizic și chimic pentru 30 zile la 2°C – 8°C și suplimentar 24 ore la ≤ 30 °C.
- După diluarea aseptică în soluție de D-Glucoză
Soluția perfuzabilă preparată de MabThera în soluție de D-Glucoză 5 % este stabilă fizic și chimic pentru 24 ore la 2°C – 8°C și suplimentar 12 ore la temperatura camerei.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie administrată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condițiile și timpul de depozitare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazurilor în care diluția se face în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

MabThera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă tip I, cu dop din cauciuc butilic, care conțin 100 mg rituximab în 10 ml. Cutie cu 2 flacoane.

MabThera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă tip I, cu dop din cauciuc butilic, care conțin 500 mg rituximab în 50 ml. Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

MabThera este disponibilă în flacoane pentru o doză unică, apirogene, fără conservanți, sterile.

Pentru prepararea MabThera trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile. Se extrage cantitatea necesară de MabThera în condiții aseptice și se diluează până la o concentrație calculată de rituximab de 1 până la 4 mg/ml, într-o pungă de perfuzie sterilă, apirogenă, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, (0,9%) sau D-Glucoză 5% în apă. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a evita formarea de spumă. Se va asigura sterilitatea soluțiilor preparate. Deoarece medicamentul nu conține niciun fel de conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, va trebui respectată tehnica aseptică. Înaintea administrării, medicamentele administrate parenteral trebuie examinate vizual, pentru a constata prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MabThera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/98/067/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 iunie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 iunie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MabThera 1400 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține rituximab 120 mg.

Fiecare flacon conține rituximab 1400 mg/11,7 ml.

Rituximab este un anticorp monoclonal himeric uman/șoarece, produs prin inginerie genetică ce reprezintă o imunoglobulină glicozilată, cu regiuni constante de IgG1 uman și cu secvențe regionale variabile de lanțuri murine ușoare și grele. Anticorpul este produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și schimb de ioni, incluzând procedee specifice de inactivare virală și îndepărtare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Lichid incolor până la gălbui, limpede până la opalescent, cu un pH de 5,2-5,8 și osmolalitate de 300-400 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MabThera este indicat la adulți pentru tratarea limfomului non-Hodgkin (LNH):

MabThera este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular stadiul III-IV, netratați anterior, în asociere cu chimioterapie.

Terapia de întreținere cu MabThera este indicată pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular, care au răspuns la terapia de inducție.

MabThera este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în asociere cu chimioterapie CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon).

4.2 Doze și mod de administrare

MabThera trebuie administrat sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății și într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare (vezi pct. 4.4).

Premedicația constând dintr-un antipiretic și un antihistaminic, de exemplu paracetamol și difenhidramină, trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei perfuzii de MabThera.

Premedicația cu glucocorticoizi trebuie luată în considerare, dacă MabThera nu este administrat în asociere cu chimioterapie care conține glucocorticoizi.

Doze

Pentru pacienții adulți, doza recomandată de MabThera forma farmaceutică subcutanată este o doză fixă de 1400 mg indiferent de suprafața corporală a pacientului, administrată prin injecție subcutanată.

Înainte de a începe administrarea subcutanată a injecțiilor de MabThera, tuturor pacienților trebuie să li se administreze întotdeauna în prealabil, o doză completă de MabThera administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând MabThera forma farmaceutică intravenoasă (vezi pct. 4.4).

Dacă pacienții nu au fost apti să li se administreze o doză completă de perfuzie intravenoasă de MabThera înainte de a face trecerea, ei trebuie să continue următoarele cicluri de tratament cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă până când este administrată cu succes o doză intravenoasă completă.

Prin urmare, trecerea la MabThera forma farmaceutică subcutanată se poate face numai în al doilea sau în următoarele cicluri de tratament.

Este important să se verifice etichetele medicamentelor pentru a fi sigur că se administrează pacientului forma farmaceutică (forma farmaceutică intravenoasă sau subcutanată) și concentrația corespunzătoare, așa cum au fost prescrise.

MabThera forma farmaceutică subcutanată nu este destinată pentru administrare intravenoasă și trebuie administrată doar prin injecție subcutanată. Medicamentul cu concentrația de 1400 mg este destinat administrării subcutanate, numai pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin (LNH).

Limfom folicular non-Hodgkin

Terapie asociată

Doza recomandată de MabThera în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul de inducție la pacienții netratați anterior sau pacienții cu limfom folicular refractar/recidivat este: primul ciclu cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă 375 mg/m² suprafață corporală, urmat de cicluri ulterioare cu MabThera forma farmaceutică subcutanată injectată la o doză fixă de 1400 mg pe ciclu pentru până la 8 cicluri.

MabThera trebuie administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie, după administrarea componentei glucocorticoide a chimioterapiei, dacă este cazul.

Terapie de întreținere

- Limfom folicular netratat anterior

Doza recomandată de MabThera forma farmaceutică subcutanată utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular netratat anterior care au răspuns la tratamentul de inducție este: 1400 mg o dată la fiecare 2 luni (începând la 2 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani (12 administrări, în total).

- Limfom folicular refractar/recidivat

Doza recomandată de MabThera forma farmaceutică subcutanată utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular refractar/recidivat care au răspuns la tratamentul de inducție este: 1400 mg o dată la fiecare 3 luni (începând la 3 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani (8 administrări, în total).

Limfom non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B

MabThera trebuie utilizată în asociere cu chimioterapia CHOP. Doza recomandată este: primul ciclu, MabThera forma farmaceutică intravenoasă: 375 mg/m² suprafață corporală urmat de cicluri ulterioare cu MabThera forma farmaceutică subcutanată injectată la doză fixă de 1400 mg pe ciclu. În total: 8 cicluri.

MabThera este administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie după administrarea componentei glucocorticoide a CHOP prin perfuzie intravenoasă.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea MabThera în asociere cu alte tipuri de chimioterapie în limfomul non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de MabThera. Atunci când MabThera se administrează în asociere cu chimioterapie, trebuie aplicată schema standard de reduceri a dozei pentru medicamentele chimioterapice (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MabThera la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară vreo ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vârsta > 65 ani).

Mod de administrare

Injecții subcutanate:

MabThera 1400 mg forma farmaceutică subcutanată trebuie administrată numai ca injecție subcutanată, într-un timp de aproximativ 5 minute. Acul de injecție hipodermică trebuie să fie atașat la seringă doar înainte de administrare, pentru a evita o posibilă înfundare a acului.

MabThera forma farmaceutică subcutanată trebuie injectată subcutanat în peretele abdominal și niciodată în zone în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă, întărită sau în zone în care există alunițe sau cicatrici.

Nu sunt date disponibile referitoare la efectuarea injecției în alte părți ale corpului, prin urmare, injecțiile trebuie limitate la peretele abdominal.

Pe parcursul tratamentului cu MabThera forma farmaceutică subcutanată este preferabil ca alte medicamente cu administrare subcutanată să fie administrate în locuri diferite.

Dacă o injecție este întreruptă, aceasta poate fi reluată în același loc sau poate fi utilizat un loc diferit, dacă este cazul.

Administrarea perfuziei intravenoase:

Pentru informații referitoare la instrucțiunile de dozare și modul de administrare trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) MabThera 100 mg și 500 mg, concentrat pentru soluție perfuzabilă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar afectat sever.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate (sau menționate) în mod clar.

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate (sau menționate) în mod clar în fișa pacientului.

Informațiile furnizate la pct. 4.4 se referă la utilizarea medicamentului MabThera forma farmaceutică subcutanată în indicațiile aprobate *Tratamentul limfomului non-Hodgkin (concentrația de 1400 mg)* și *Tratamentul leucemiei limfocitare cronice (concentrația de 1600 mg)*. Pentru informații legate de alte indicații, vă rugăm să consultați RCP-ul pentru MabThera forma farmaceutică intravenoasă.

Utilizarea MabThera forma farmaceutică subcutanată ca monoterapie la pacienții cu limfom folicular gradul III-IV care sunt chimiorezistenți sau sunt la a doua recidivă ori la o recidivă ulterioară după chimioterapie nu poate fi recomandată, deoarece siguranța administrării pe cale subcutanată o dată pe săptămână nu a fost stabilită.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Utilizarea MabThera poate fi asociată cu un risc crescut de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Pacienții trebuie să fie monitorizați la intervale regulate pentru orice simptom neurologic nou sau agravat sau semne care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă este suspectată o LMP, doza ulterioară trebuie suspendată până când LMP este exclusă. Medicul clinician trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, dacă da, dacă aceste simptome sunt posibil sugestive pentru LMP. Efectuarea unui consult de către un neurolog trebuie considerată ca fiind indicată clinic.

Dacă există orice îndoială, trebuie luate în considerare noi evaluări, inclusiv investigare RMN preferabil cu contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN-ul virusului JC și evaluări neurologice repetate.

Medicul trebuie să fie atent în special la simptomele sugestive pentru LMP pe care pacientul ar putea să nu le observe (de exemplu simptome cognitive, neurologice sau psihice). Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care îi îngrijesc despre tratamentul lor, întrucât aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

Dacă un pacient manifestă LMP, tratamentul cu MabThera trebuie întrerupt permanent.

După reechilibrarea imunitară la pacienții imunocompromiși cu LMP, a fost observată o stabilizare sau o îmbunătățire a stării pacienților. Rămâne necunoscut dacă descoperirea precoce a LMP și suspendarea tratamentului cu MabThera poate duce la stabilizare similară sau la rezultat îmbunătățit.

Reacții legate de administrare/perfuzie

Tratamentul cu MabThera este asociat cu apariția de reacții legate de administrare/perfuzie care pot fi legate de eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Este posibil ca sindromul de eliberare de citokine să nu poată fi deosebit din punct de vedere clinic de reacțiile de hipersensibilitate acută.

Acest grup de reacții care include sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală și reacții anafilactice și de hipersensibilitate, este descris mai jos. Acestea nu sunt legate în mod specific de calea de administrare a MabThera și pot fi observate la ambele forme farmaceutice.

În perioada ulterioară punerii pe piață a formei farmaceutice cu administrare intravenoasă a MabThera, au fost raportate reacții severe legate de perfuzie cu evoluție letală, cu un interval de debut variind de

la 30 minute la 2 ore de la începerea primei perfuzii de MabThera administrat intravenos. Ele au fost caracterizate de evenimente pulmonare și în unele cazuri, au inclus liză tumorală rapidă și caracteristici ale sindromului de liză tumorală, la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, hipotensiune arterială, urticarie, angioedem și alte simptome (vezi pct. 4.8).

Sindromul sever de eliberare de citokine se caracterizează prin dispnee severă, adesea însoțită de bronhospasm și hipoxie la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, urticarie și angioedem. Acest sindrom poate fi asociat cu unele caracteristici ale sindromului de liză tumorală ca de exemplu hiperuricemie, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, insuficiență renală acută, creșterea lactat dehidrogenazei (LDH) și poate fi asociat cu insuficiență respiratorie acută și deces. Insuficiența respiratorie acută poate fi însoțită de evenimente precum infiltrația interstițială pulmonară sau edem, vizibile la radiografia toracică. Acest sindrom se manifestă de la sine în interval de una sau două ore de la începerea primei perfuzii. Pacienții cu antecedente de insuficiență respiratorie sau cei cu infiltrație tumorală pulmonară pot prezenta un risc crescut de rezultate slabe și trebuie tratați cu o atenție deosebită. În cazul pacienților care dezvoltă un sindrom sever de eliberare de citokine, se va întrerupe imediat perfuzia (vezi pct. 4.2) și se va administra un tratament simptomatic intensiv. Deoarece ameliorarea inițială a simptomelor clinice poate fi urmată de o deteriorare, acești pacienți trebuie atent monitorizați până când sindromul de liză tumorală și infiltrarea pulmonară se vor stabiliza sau vor dispărea. Tratamentul ulterior al pacienților după remisiunea completă a semnelor și simptomelor a avut rareori ca rezultat repetarea sindromului sever de eliberare de citokine.

Pacienții cu o încărcătură tumorală mare sau cu un număr mare de celule maligne circulante ($\geq 25 \times 10^9/l$), care în mod special prezintă un risc mai mare de manifestare a unui sindrom sever de eliberare de citokine, trebuie să fie tratați cu maximă prudență. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați foarte atent pe tot parcursul primei perfuzii. La acești pacienți se va avea în vedere utilizarea unei viteze reduse a perfuziei la prima administrare sau o împărțire a dozei pe durata a două zile în timpul primului ciclu și pentru orice cicluri ulterioare dacă numărul de limfocite este încă $> 25 \times 10^9/l$.

Au fost raportate reacții anafilactice și alte reacții de hipersensibilitate, ca urmare a administrării intravenoase de proteine la pacienți. Spre deosebire de sindromul de eliberare de citokine, reacțiile reale de hipersensibilitate apar, de obicei, la câteva minute de la începerea perfuziei. Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să fie disponibile imediat în cazul apariției unei reacții alergice în timpul administrării MabThera. Manifestările clinice ale anafilaxiei pot fi similare celor ale sindromului de eliberare de citokine (descriș mai sus). Reacțiile atribuite hipersensibilității au fost raportate mai puțin frecvent decât cele atribuite eliberării de citokine.

Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă.

Deoarece poate să apară hipotensiune arterială în timpul administrării MabThera, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu medicamente antihipertensive cu 12 ore înainte de începerea administrării MabThera.

La 77% dintre pacienții tratați cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă au fost observate reacții adverse legate de administrarea perfuziei de toate tipurile (inclusiv sindromul de eliberare de citokine însoțit de hipotensiune arterială și bronhospasm la 10% dintre pacienți), vezi pct. 4.8. Aceste simptome sunt, în general, reversibile odată cu întreruperea perfuziei de MabThera și administrarea unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional a oxigenului, a unei soluții saline sau a unor bronhodilatatoare administrate intravenos și, dacă este necesar, a glucocorticoizilor. Pentru reacțiile severe, vezi informațiile de mai sus referitoare la sindromul de eliberare de citokine.

În studiile clinice, au fost observate reacții legate de administrare la până la 50% dintre pacienții tratați cu MabThera forma farmaceutică subcutanată. Reacțiile care apar în interval de 24 de ore de la injectarea subcutanată constau în primul rând în prurit, eritem, erupții cutanate tranzitorii și reacții la locul injectării, cum sunt durere, inflamație și roșeață și au fost în general ușoare sau moderate (grad 1 sau 2) și de natură tranzitorie.

Reacțiile cutanate locale au fost foarte frecvente la pacienții cărora li s-a administrat MabThera subcutanat în cadrul studiilor clinice. Simptomele includ durere, inflamație, indurație, hemoragie, eritem, prurit și erupție cutanată tranzitorie (vezi pct. 4.8). Unele reacții cutanate locale au apărut la mai mult de 24 de ore de la administrarea subcutanată a MabThera. Majoritatea reacțiilor cutanate locale observate după administrarea MabThera forma farmaceutică subcutanată au fost ușoare sau moderate și au dispărut fără vreun tratament specific.

Înainte de a începe tratamentul cu injecțiile subcutanate de MabThera, tuturor pacienților trebuie să li se administreze întotdeauna, în prealabil, o doză completă de MabThera administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând MabThera forma farmaceutică intravenoasă. Cel mai mare risc de apariție a unei reacții legate de administrare este observat, în general, în timpul ciclului unu. Începerea terapiei cu MabThera administrat sub formă de perfuzie intravenoasă ar permite o mai bună supraveghere a reacțiilor legate de administrare prin încetinirea sau oprirea perfuziei intravenoase.

Dacă pacienții nu au fost apti să li se administreze o doză completă de perfuzie intravenoasă de MabThera înainte de a face trecerea, ei trebuie să continue următoarele cicluri de tratament cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă până când este administrată cu succes o doză intravenoasă completă. Prin urmare, trecerea la MabThera forma farmaceutică subcutanată se poate face numai la al doilea sau la ciclurile următoare de tratament.

Ca și în cazul formei farmaceutice intravenoase, MabThera forma farmaceutică subcutanată trebuie administrată într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare și sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății. Premedicația constând dintr-un analgezic / antipiretic și un antihistaminic trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei doze de MabThera forma farmaceutică subcutanată. Premedicația cu glucocorticoizi trebuie de asemenea luată în considerare.

Pacienții trebuie să fie monitorizați timp de cel puțin 15 minute după administrarea subcutanată a MabThera. La pacienții cu un risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate poate fi potrivită o perioadă mai lungă.

Pacienții trebuie să fie instruiți să-și contacteze imediat medicul curant dacă simptomele care sunt sugestive pentru hipersensibilitate severă sau sindrom de eliberare de citokine apar în orice moment după administrarea medicamentului.

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu MabThera au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace și/sau chimioterapie cardiotoxică trebuie atent monitorizați.

Toxicitate hematologică

Deși MabThera în monoterapie nu are potențial mielosupresiv, se va acorda o atenție deosebită atunci când se preconizează administrarea tratamentului unor pacienți la care numărul neutrofilelor este $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, întrucât experiența clinică referitoare la această categorie de pacienți este limitată. MabThera forma farmaceutică intravenoasă a fost utilizată la 21 pacienți care au fost supuși transplantului autolog de măduvă osoasă și la alte grupuri de risc cu funcție medulară presupus redusă, fără a induce mielotoxicitate.

În timpul terapiei cu MabThera trebuie să se efectueze regulat hemograma completă, inclusiv verificarea numărului neutrofilelor și trombocitelor.

Infecții

În timpul tratamentului cu MabThera se pot produce infecții grave, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). MabThera nu trebuie administrată la pacienții cu o infecție activă, severă (de exemplu tuberculoză, sepsis și infecții oportuniste, vezi pct. 4.3).

Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu MabThera la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispuce ulterior pacienții la infecții grave (vezi pct. 4.8).

La pacienții cărora li s-a administrat MabThera forma farmaceutică intravenoasă au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv de hepatită fulminantă finalizată cu deces. Majoritatea pacienților au fost de asemenea expuși la chimioterapie citotoxică. Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul MabThera, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB). Acestea trebuie să includă cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Ele pot fi completate cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul MabThera. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri foarte rare de LMP în timpul utilizării în perioada de după punerea pe piață a MabThera forma farmaceutică intravenoasă în LNH (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților li s-a administrat rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii după tratamentul cu MabThera nu a fost studiată pentru pacienții cu LNH și de aceea vaccinurile virale vii nu sunt recomandate. Pacienților tratați cu MabThera li se pot administra vaccinuri inactivate; totuși, cu vaccinurile inactivate, ratele de răspuns pot fi scăzute. Într-un studiu nerandomizat, pacienții cu LNH cu grad scăzut de recădere cărora li s-a administrat MabThera forma farmaceutică intravenoasă în monoterapie, atunci când au fost comparați cu grupurile de control cu voluntari sănătoși netratați, au avut o rată de răspuns mai scăzută la vaccinarea rapel antitetanic (16% vs. 81%) și la neoantigenul Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% vs. 69% la o determinare de > 2 ori mai mare a titrului de anticorpi).

Media titrurilor de anticorpi împotriva unui grup de antigene (*Streptococcus pneumoniae*, virus gripal A, parotidită epidemică, rubeolă și varicelă) s-a menținut pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după tratamentul cu MabThera.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct.4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea MabThera, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În prezent, există date limitate referitoare la posibilele interacțiuni ale altor medicamente cu MabThera.

Administrarea concomitentă cu MabThera nu pare a avea efect asupra farmacocineticii fludarabinei sau ciclofosfamidei. În plus, nu a existat niciun efect aparent al fludarabinei și ciclofosfamidei asupra farmacocineticii MabThera.

Pacienții cu titruri de anticorpi umani anti-șoarece (HAMA) sau anticorpi anti-medicament (ADA) pot dezvolta reacții alergice sau de hipersensibilitate atunci când li se administrează alți anticorpi monoclonali pentru diagnostic sau tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Datorită timpului mare de retenție a rituximab la pacienții cu depleție a celulelor B, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 12 luni după tratamentul cu MabThera.

Sarcina

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează bariera fetoplacentară.

Numărul de celule-B la nou-născuții umani, după expunerea maternă la MabThera, nu a fost analizat în studiile clinice. Deși nu există date adecvate și bine controlate din studii la femeile gravide, totuși, au fost raportate depleția tranzitorie a celulelor B și limfocitopenie la unii sugari ai căror mame au fost expuse la MabThera în timpul sarcinii. Efecte similare au fost observate în studiile la animale (vezi pct.5.3). Din aceste motive, MabThera nu trebuie administrată femeilor gravide decât dacă beneficiile posibile justifică riscul potențial.

Alăptarea

Datele limitate privind excreția rituximabului în laptele matern sugerează niveluri foarte scăzute de lapte (doza relativă la sugar mai mică de 0,4%). Puține cazuri de monitorizare a sugarilor alăptați descriu creșterea și dezvoltarea normală până la 1,5 ani. Cu toate acestea, deoarece aceste date sunt limitate și rezultatele pe termen lung ale sugarilor alăptați rămân necunoscute, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu rituximab și în mod optim timp de 12 luni după încheierea tratamentului cu rituximab.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au relevat efecte ale rituximab sau ale hialuronidazei umane recombinante (rHuPH20) asupra organelor de reproducere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele MabThera asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deși activitatea farmacologică și reacțiile adverse raportate sugerează că MabThera nu ar avea nicio influență sau ar avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Informațiile furnizate la acest punct se referă la utilizarea MabThera în oncologie. Pentru informații referitoare la indicațiile autoimune, vă rugăm să vedeți RCP-ul pentru MabThera forma farmaceutică intravenoasă.

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul programului de dezvoltare, profilul de siguranță al MabThera forma farmaceutică subcutanată a fost comparabil cu cel al formei farmaceutice intravenoase, cu excepția reacțiilor cutanate locale. Reacțiile cutanate locale, inclusiv reacțiile de la locul injectării, au fost foarte frecvente la pacienții tratați cu MabThera forma farmaceutică subcutanată. În studiul clinic de fază 3, SABRINA (BO22334), reacțiile cutanate locale au fost raportate la până la 20% dintre pacienții cărora

li s-a administrat MabThera forma farmaceutică subcutanată. În brațul tratat cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, cele mai frecvente reacții cutanate locale au fost eritem la locul injectării (13%), durere la locul injectării (7%) și edem la locul injectării (4%). Evenimentele observate în urma administrării subcutanate au fost ușoare sau moderate, cu excepția unui pacient care a raportat o reacție cutanată locală de Grad 3 ca intensitate (erupție cutanată tranzitorie la locul injectării), după prima administrare subcutanată a MabThera (Ciclul 2). În brațul tratat cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, reacțiile cutanate locale de orice grad au fost mai frecvente pe durata primului ciclu cu administrare subcutanată (Ciclul 2), urmat de al doilea ciclu, incidența scăzând odată cu injecțiile ulterioare.

Reacții adverse raportate la utilizarea MabThera forma farmaceutică subcutanată

Riscul de apariție a reacțiilor acute legate de administrare, asociate cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, a fost evaluat în două studii clinice deschise efectuate la pacienți cu limfom folicular, pe durata tratamentului de inducție și de întreținere (SABRINA/BO22334) și numai pe durata tratamentului de întreținere (SparkThera/BP22333). În studiul clinic SABRINA, la doi pacienți (2%) au fost raportate reacții adverse severe legate de administrare (grad ≥ 3) după administrarea MabThera forma farmaceutică subcutanată. Aceste evenimente au fost erupție cutanată tranzitorie de Grad 3 la locul injectării și xerostomie.

În studiul clinic SparkThera, nu au fost raportate reacții adverse severe legate de administrare.

Reacții adverse raportate la utilizarea MabThera forma farmaceutică intravenoasă

Experiența din limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Profilul general de siguranță pentru MabThera în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică se bazează pe datele pacienților din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. Acești pacienți au fost tratați fie cu MabThera în monoterapie (ca terapie de inducție sau terapie de întreținere după terapia de inducție) sau în asociere cu chimioterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate la pacienții tratați cu MabThera au fost reacțiile cauzate de perfuzie care au apărut la majoritatea pacienților în timpul primei perfuzii. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie scade substanțial cu perfuziile ulterioare și este mai mică de 1% după opt doze de MabThera.

În timpul studiilor clinice, evenimentele infecțioase (predominant bacteriene și virale) au apărut la aproximativ 30-55% dintre pacienții cu LNH și la 30-50% dintre pacienții cu LLC.

Cele mai frecvent raportate sau observate reacții adverse grave au fost:

- Reacțiile cauzate de perfuzie (inclusiv sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală), vezi pct. 4.4.
- Infecțiile, vezi pct. 4.4.
- Tulburările cardiovasculare, vezi pct. 4.4.

Alte RA grave raportate au inclus reactivarea hepatitei B și LMP (vezi pct. 4.4).

Frecvențele RA raportate la MabThera în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt listate în Tabelul 1. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul oricărui grup de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

RA identificate numai în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată sunt enumerate sub “cu frecvență necunoscută”.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabel 1 RA raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață la pacienții cu LNH și LLC tratați cu MabThera în monoterapie/întreținere sau în asociere cu chimioterapie

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecții bacteriene, infecții virale, +bronșite	sepsis, +pneumonie, +infecție febrilă, +herpes zoster, +infecții ale tractului respirator, infecții fungice, infecții de etiologie necunoscută, +bronșite acute, +sinuzite, hepatită B ¹		infecții virale grave ²		
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie, leucopenie, +neutropenie febrilă, +trombocitopenie	anemie, +pancitopenie, +granulocitopenie	tulburări de coagulare, anemie aplastică, anemie hemolitică, limfadenopatie		creșterea tranzitorie a valorilor serice de IgM ³	neutropenie tardivă ³
Tulburări ale sistemului imunitar	reacții legate de perfuzie ⁴ , angioedem	hipersensibilitate		anafilaxie	sindrom de liză tumorală, sindrom de eliberare de citokine ⁴ , boala serului	trombocitopenie reversibilă acută legată de perfuzie ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, scădere în greutate, edem periferic, edem facial, creșterea valorilor LDH, hipocalcemie				
Tulburări psihice			depresie, nervozitate			
Tulburări ale sistemului nervos		parestezie, hipoestezie, agitație, insomnie, vasodilatație, amețeli, anxietate	tulburări ale gustului		neuropatie periferică, paralizia nervului facial ⁵	neuropatie cerebrală, pierderea altor simțuri ⁵
Tulburări oculare		tulburări de lacrimație, conjunctivită			pierdere severă a vederii ⁵	
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus, otalgie				pierderea auzului ⁵
Tulburări cardiace		+infarct miocardic ^{4 și 6} , aritmie, +fibrilație atrială, tahicardie, +tulburări cardiace	+insuficiență ventriculară stângă, +tahicardie supraventriculară, +tahicardie ventriculară, +angină pectorală, +ischemie miocardică, bradicardie	tulburări cardiace grave ^{4 și 6}	insuficiență cardiacă ^{4 și 6}	

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială			vasculită (predominant cutanată), vasculită leucocitoclastică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		bronhospasm ⁴ , tulburări respiratorii, dureri toracice, dispnee, intensificarea tusei, rinită	astm bronșic, bronșiolită obliterantă, tulburări pulmonare, hipoxie	afecțiune pulmonară interstițială ⁷	insuficiență respiratorie ⁴	infiltrate pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	greață	vărsături, diaree, dureri abdominale, disfagie, stomatită, constipație, dispepsie, anorexie, iritație faringiană	distensie abdominală		perforație gastro-intestinală ⁷	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupție cutanată, +alopecie	urticarie, transpirații, transpirații nocturne, +afecțiuni cutanate			afecțiuni cutanate buloase severe, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) ⁷	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		hipertonie, mialgie, artralgie, dorsalgii, dureri cervicale, durere				
Tulburări renale și ale căilor urinare					insuficiență renală ⁴	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, frison, astenie, cefalee	durere la nivelul tumorii, hiperemie facială, stare generală de rău, sindrom pseudo-gripal, +oboseală, +frison, +insuficiență multiplă de organe ⁴	durere la locul de perfuzie			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgG					

Pentru fiecare termen, calcularea frecvenței s-a bazat pe reacțiile de toate gradele (de la ușoare la severe), cu excepția termenilor marcați cu "+" pentru care calcularea frecvenței s-a bazat numai pe reacțiile severe (≥ grad 3 NCI criterii comune de toxicitate). Au fost raportate numai reacțiile cu cea mai mare frecvență din studiile clinice

¹ include reactivări și infecții primare; frecvența s-a bazat pe schema R-FC în LLC cu recăderi/refractoră

² vezi de asemenea pct. infecții de mai jos

³ vezi de asemenea pct. reacții adverse hematologice de mai jos

⁴ vezi de asemenea pct. reacții legate de perfuzie de mai jos. Rar au fost raportate cazuri letale

⁵ semne și simptome ale neuropatiei cerebrale apărute la momente diferite până la câteva luni după terminarea terapiei cu MabThera

⁶ observate în principal la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și/sau chimioterapie cardiotoxică și au fost asociate mai ales cu reacțiile legate de perfuzie

⁷ include cazuri letale

Următorii termeni au fost raportați ca evenimente adverse în timpul studiilor clinice, totuși, au fost raportați cu o incidență similară sau mai scăzută în brațele cu MabThera comparativ cu brațele de control: hematotoxicitate, infecție neutropenică, infecția tractului urinar, tulburări senzoriale, pirexie.

Semne și simptome sugestive ale unei reacții cauzate de perfuzie au fost raportate la mai mult de 50% dintre pacienții din studiile clinice implicând MabThera forma farmaceutică intravenoasă și au fost predominant observate în timpul primei perfuzii, de obicei în intervalul dintre prima și a doua oră. Aceste simptome au cuprins în principal febră, frisoane și rigiditate. Alte simptome au inclus hiperemie facială, angioedem, bronhospasm, vărsături, greață, urticarie/erupție cutanată tranzitorie, fatigabilitate, cefalee, iritație faringiană, rinită, prurit, durere, tahicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, dispnee, dispepsie, astenie și caracteristici ale sindromului de liză tumorală. Reacții grave cauzate de perfuzie (cum sunt bronhospasm, hipotensiune arterială) au apărut la până la 12% dintre cazuri. Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă. Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, ca de exemplu angina pectorală sau insuficiența cardiacă congestivă sau tulburările cardiace severe (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, fibrilație atrială), edemul pulmonar, insuficiența multiplă de organe, sindromul de liză tumorală, sindromul de eliberare de citokine, insuficiența renală și insuficiența respiratorie au fost raportate cu frecvență mai mică sau necunoscută. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie a scăzut substanțial cu perfuziile ulterioare și apare la < 1% din pacienți până la ciclul opt de terapie (conținând) MabThera.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

MabThera a indus scăderea numărului celulelor-B la 70-80% din pacienți, dar a fost asociată cu o scădere a nivelului imunoglobulinelor serice doar la un număr mic de pacienți.

Infecții localizate cu candida și Herpes zoster au fost raportate cu o incidență mai mare în brațul care conține MabThera din studiile randomizate. Infecții severe au fost raportate la aproximativ 4% dintre pacienții tratați cu MabThera în monoterapie. Frecvențe mai mari de infecții generale, inclusiv infecții de grad 3 sau 4, au fost observate în timpul tratamentului de întreținere cu MabThera de până la 2 ani comparativ cu observația. În decursul unei perioade de tratament de 2 ani, nu s-a raportat o toxicitate cumulativă în ceea ce privește infecțiile. În plus, alte infecții virale grave, fie noi, reactivate sau agravate, dintre care unele au fost letale, au fost raportate în timpul tratamentului cu MabThera. Majoritatea pacienților au fost tratați cu MabThera în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem. Exemple de aceste infecții virale grave sunt infecțiile determinate de virusuri herpetice (Citomegalovirus, Virus Varicelo-Zosterian și Virus Herpes Simplex), virusul JC (leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)) și virusul hepatitic C. În studiile clinice au fost raportate, de asemenea, cazuri de LMP letală apărută după progresia bolii și repetarea tratamentului. Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, majoritatea acestora fiind la pacienții la care s-a administrat MabThera în asociere cu chimioterapie citotoxică. La pacienții expuși la MabThera cu sarcom Kaposi preexistent s-a observat progresia sarcomului Kaposi. Aceste cazuri au apărut în indicații neaprobată și majoritatea pacienților erau HIV pozitivi.

Reacții adverse hematologice

În studiile clinice cu MabThera în monoterapie administrată pentru 4 săptămâni, afecțiunile hematologice au apărut la un număr mic de pacienți și au fost în general ușoare și reversibile. Neutropenie severă (grad 3/4) a fost raportată la 4,2% din numărul pacienților, anemie a fost raportată la 1,1% dintre pacienți și trombocitopenie a fost raportată la 1,7% dintre pacienți. În timpul terapiei de întreținere cu MabThera de până la 2 ani, leucopenia (5% vs. 2%, grad 3/4) și neutropenia (10% vs. 4%, grad 3/4) au fost raportate cu o incidență mai mare comparativ cu observația. Incidența trombocitopeniei a fost scăzută (< 1%, grad 3/4) și nu au fost diferențe între brațele de studiu. În timpul curei de tratament în studiile cu MabThera în asociere cu chimioterapie, leucopenia grad 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%) au fost obișnuit raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu chimioterapia singură. Totuși, incidența mai mare a neutropeniei la pacienții tratați cu MabThera și chimioterapie nu a fost asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor și infestărilor comparativ cu pacienții tratați numai cu

chimioterapie. Nu au fost diferențe raportate pentru incidența anemiei. Au fost raportate unele cazuri de neutropenie tardivă apărută la mai mult de patru săptămâni după ultima perfuzie de MabThera.

În studiile cu MabThera, la pacienții cu macroglobulinemie Waldenstrom, au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale IgM după începerea tratamentului, ceea ce poate fi asociat cu hipervâscozitate și simptome asociate. De obicei, creșterea tranzitorie a IgM a revenit cel puțin la valoarea inițială în următoarele 4 luni.

Reacții adverse cardiovasculare

Reacțiile cardiovasculare în timpul studiilor clinice cu MabThera în monoterapie au fost raportate la 18,8% din pacienți, cele mai frecvent raportate evenimente fiind hipotensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Au fost raportate cazuri de aritmii grad 3 sau 4 (inclusiv tahicardie ventriculară și supraventriculară) și angină pectorală în timpul perfuziei. În timpul terapiei de întreținere, incidența tulburărilor cardiace de grad 3/4 a fost comparabilă între pacienții tratați cu MabThera și cei din observație. Evenimentele cardiace au fost raportate ca evenimente adverse grave (inclusiv fibrilație atrială, infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă, ischemie miocardică) la 3% dintre pacienții tratați cu MabThera comparativ cu < 1% dintre cei aflați pe observație. În studiile care au evaluat MabThera în asociere cu chimioterapie, incidența aritmiilor cardiace de grad 3 și 4, predominant aritmii supraventriculare cum sunt tahicardia și flutter/fibrilație atrială, a fost mai mare în grupul R-CHOP (14 pacienți, 6,9%) comparativ cu grupul CHOP (3 pacienți, 1,5%). Toate aceste aritmii au apărut, fie în contextul perfuziei cu MabThera sau asociate cu condiții predispozante cum ar fi febra, infecția, infarctul miocardic acut sau afecțiuni respiratorii și cardiovasculare preexistente. Nu s-a observat o diferență între grupul R-CHOP și CHOP în incidența altor evenimente cardiace de grad 3 și 4 incluzând insuficiența cardiacă, boală miocardică și manifestări de boală arterială coronariană.

Aparat respirator

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, unele finalizate cu deces.

Tulburări neurologice

În timpul perioadei de tratament (faza tratamentului de inducție conținând R-CHOP pentru cel mult opt cicluri), patru pacienți (2%) din grupul R-CHOP, toți cu factori de risc cardiovascular, au prezentat accidente tromboembolice cerebrovasculare în timpul primului ciclu de tratament. Nu a fost nicio diferență între cele două grupuri de tratament privind incidența altor evenimente tromboembolice. În schimb, trei pacienți din grupul CHOP (1,5%) au prezentat evenimente cerebrovasculare care au apărut în perioada următoare tratamentului.

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) / sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții care au primit MabThera pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin au fost observate cazuri de perforații gastro-intestinale, care au dus în unele cazuri la deces. În majoritatea acestor cazuri, MabThera a fost administrată cu chimioterapie.

Valorile IgG

În studiul clinic care a evaluat terapia de întreținere cu MabThera în limfomul folicular refractar/recidivat, valorile mediane IgG au fost sub limita inferioară a valorilor normalului (LIN) (< 7 g/l) după tratamentul de inducție în ambele grupuri, observațional și MabThera. În grupul observațional, valoarea mediană IgG a crescut ulterior peste LIN, dar a rămas constantă în grupul cu MabThera. Proporția de pacienți cu valorile IgG sub LIN a fost de aproximativ 60% în grupul cu MabThera pentru perioada de tratament de 2 ani, în timp ce în grupul observațional a scăzut (36% după 2 ani).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Grupe speciale de pacienți - MabThera în monoterapie

Vârstnici (≥ 65 ani):

Incidența RA de toate gradele și a RA de grad 3/4 a fost similară la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani).

Pacienți cu masă tumorală mare:

Pacienții cu masă tumorală mare au avut o incidență mai mare a RA de grad 3/4 față de pacienții fără această formă a bolii (25,6% vs. 15,4%). Incidența RA de orice tip a fost similară în aceste două grupuri.

Repetarea tratamentului:

Procentul pacienților care au raportat RA cu mai multe cicluri de terapie cu MabThera a fost similar cu cel al pacienților care au raportat RA după expunerea inițială la terapie (RA orice grad și de grad 3/4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată în studiile clinice la om cu doze mai mari decât doza aprobată de MabThera forma farmaceutică intravenoasă. Cea mai mare doză intravenoasă de MabThera testată la om până în prezent este de 5000 mg (2250 mg/m²), testată într-un studiu de creștere a dozei la pacienții cu leucemie limfocitară cronică. Nu au fost identificate semne suplimentare de siguranță.

Pacienții care prezintă supradozaj trebuie să întrerupă imediat perfuzia și să fie atent monitorizați.

Unui număr de trei pacienți din studiul clinic SABRINA (BO22334) tratați cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, li s-a administrat, în mod accidental, forma farmaceutică subcutanată pe cale intravenoasă, până la o doză maximă de rituximab de 2780 mg, fără a avea vreun efect negativ. Pacienții care prezintă supradozaj sau eroare de medicație trebuie să fie atent monitorizați.

După punerea pe piață au fost raportate cinci cazuri de supradozaj cu MabThera. Trei dintre cazuri nu au raportat reacții adverse. Cele două evenimente adverse raportate au fost simptome asemănătoare gripei, la o doză de rituximab 1,8 g și insuficiență respiratorie letală, la o doză de rituximab 2 g.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, cod ATC: L01XC02.

MabThera forma farmaceutică subcutanată conține hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), o enzimă folosită la creșterea dispersiei și absorbției substanțelor administrate concomitent atunci când se administrează subcutanat.

Rituximab se leagă specific de antigenul transmembranar, CD20, care este o fosfoproteină neglicozilată, situată pe limfocitele pre-B și B mature. Antigenul este prezent la > 95% din numărul total al limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

CD20 se găsește atât pe celulele B normale, cât și pe cele maligne, dar nu pe celulele stem hematopoietice, pe celulele pro-B, pe celulele plasmatiche normale sau pe alt tip de țesut normal. Acest antigen nu pătrunde în interior după legarea anticorpilor și nu se desprinde de pe suprafața celulară. CD20 nu circulă în plasmă ca un antigen liber și, de aceea, nu intră în competiție pentru legarea anticorpilor.

Fragmentul Fab al rituximab se leagă de antigenul CD20 de pe limfocitele B și devine capabil să medieze distrugerea celulelor B pe calea domeniului Fc. Printre mecanismele posibile ale distrugerii celulare se numără citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) care rezultă din legarea C1q și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) mediată prin unul sau mai mulți receptori Fc γ pe suprafața granulocitelor, macrofagelor și celulelor NK. De asemenea, s-a demonstrat că legarea rituximab la antigenul CD20 de pe suprafața limfocitelor B induce moartea celulară prin apoptoză.

Numărul celulelor B periferice a scăzut sub valoarea normală după administrarea primei doze de MabThera. La pacienții tratați pentru malignități hematologice, recuperarea celulelor B a început în decursul a 6 luni de tratament și în general a revenit la limite normale în decurs de 12 luni după terminarea tratamentului, deși la unii pacienți aceasta poate dura mai mult timp (până la un timp mediu de recuperare de 23 luni după tratamentul de inducție). La pacienții cu poliartrită reumatoidă, depleția imediată a celulelor B în sângele periferic a fost observată după două perfuzii a 1000 mg MabThera, administrate la un interval de 14 zile. Numărul celulelor B din sângele periferic începe să crească din săptămâna 24, iar repopularea cu celule B a fost observată la majoritatea pacienților din săptămâna 40, indiferent dacă MabThera a fost administrată ca monoterapie sau în combinație cu metotrexat.

Experiența clinică a MabThera forma farmaceutică subcutanată în limfomul non-Hodgkin

Experiența clinică a administrării MabThera forma farmaceutică subcutanată în limfomul non-Hodgkin se bazează pe datele provenite de la un studiu clinic de fază III (SABRINA BO22334), la pacienții cu limfom folicular (LF) și de la un studiu clinic de fază Ib doză-găsită/doză-confirmată (SparkThera BP22333) la pacienții cu LF. Rezultatele obținute în studiul BP22333 sunt prezentate la pct. 5.2.

Studiul clinic BO22334 (SABRINA)

Un studiu clinic deschis, controlat, randomizat, multicentric, internațional, de fază III, în două etape, a fost efectuat la pacienții cu limfom folicular netratat anterior, pentru a investiga non-inferioritatea profilului farmacocinetic, alături de eficacitatea și siguranța tratamentului cu MabThera forma farmaceutică subcutanată administrată în asociere cu CHOP sau CVP comparativ cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă administrată în asociere cu CHOP sau CVP.

Obiectivul primei etape a fost de a stabili doza de rituximab administrată subcutanat care a dus la valori serice C_{min} comparabile cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă, atunci când s-a administrat ca parte a tratamentului de inducție la fiecare 3 săptămâni (vezi pct. 5.2).

În etapa 1 au fost înrolați pacienți cu limfom folicular (LF) gradul 1, 2 sau 3a, CD20 pozitiv, netratați anterior (n=127).

Obiectivul etapei 2 a fost de a furniza date suplimentare referitoare la eficacitate și siguranță pentru rituximab administrat subcutanat, comparativ cu rituximab administrat intravenos, utilizând doza de 1400 mg administrată subcutanat, stabilită în etapa 1. În etapa 2 au fost înrolați pacienți cu limfom folicular de gradul 1, 2 sau 3a, CD20 pozitiv, netratați anterior (n=283)

Design-ul global al studiului a fost identic în ambele etape, iar pacienții au fost randomizați în următoarele două grupuri de tratament:

- MabThera forma farmaceutică subcutanată (n = 205): primul ciclu MabThera forma farmaceutică intravenoasă plus 7 cicluri de MabThera forma farmaceutică subcutanată în asociere cu până la 8 cicluri de chimioterapie CHOP sau CVP administrată la fiecare 3 săptămâni.
MabThera forma farmaceutică intravenoasă a fost utilizată la doza standard de 375 mg/m² suprafață corporală.
MabThera forma farmaceutică subcutanată a fost administrată la doză fixă de 1400 mg.
Pacienților care au obținut cel puțin răspuns parțial (PR) li s-a introdus tratament de întreținere cu MabThera forma farmaceutică subcutanată o dată la fiecare 8 săptămâni pentru o perioadă de 24 luni.
- MabThera forma farmaceutică intravenoasă (n = 205): 8 cicluri de MabThera forma farmaceutică intravenoasă administrat în asociere cu până la 8 cicluri de chimioterapie CHOP sau CVP administrată la fiecare 3 săptămâni.
MabThera forma farmaceutică intravenoasă a fost utilizată la doza standard de 375 mg/m².
Pacienților care au obținut cel puțin RP li s-a introdus tratament de întreținere cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă o dată la fiecare 8 săptămâni pentru o perioadă de 24 luni.

Principalele rezultate privind eficacitatea din analiza cumulativă a rezultatelor pentru cei 410 pacienți din etapele 1 și 2 ale studiului clinic SABRINA sunt prezentate în tabelul 2.

Tabel 2 Rezultatele de eficacitate în studiul clinic SABRINA (BO22334) (populație tip intenție de tratament)

		Analiză cumulativă a rezultatelor din etapele 1 și 2 N = 410	
		Rituximab –formă farmaceutică cu administrare intravenoasă (n = 205)	Rituximab – formă farmaceutică cu administrare subcutanată (n = 205)
RRG	Estimări	84,9% (n = 174)	84,4% (n=173)
	ÎÎ 95%	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
RRC ^a	Estimări	31,7% (n = 65)	32,2% (n=66)
	ÎÎ 95%	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 39,1%]
SFP ^b	Proporția cu eveniment SFP	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Raport de risc (ÎÎ 95%)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

RRG – Rata de Răspuns Globală

RRC – Rata Răspunsului Complet

SFP – Supraviețuirea Fără Progresie (proporția cu eveniment, progresie/recidivă a bolii sau deces din orice cauză)

^a – la sfârșitul Inducției

^b – la momentul analizei finale (monitorizarea mediană de 58 luni)

Analizele exploratorii au indicat că ratele de răspuns în subgrupele formate în funcție de BSA (aria suprafeței corporale), chimioterapie și sex nu au fost semnificativ diferite față de populația tip intenție de tratament (ITT).

Imunogenitate

Datele provenite din programul de dezvoltare a MabThera forma farmaceutică subcutanată indică faptul că formarea de anticorpi anti-rituximab după administrarea subcutanată este comparabilă cu cea observată după administrarea intravenoasă. În studiul clinic SABRINA (BO22334), incidența anticorpilor anti-rituximab induși/amplificați de tratament în grupul a fost scăzută și similară în grupurile cu administrare intravenoasă și subcutanată (1,9% comparativ cu 2%). Incidența anticorpilor anti-rHuPH20 induși/amplificați de tratament a fost de 8% în grupul cu administrare intravenoasă, comparativ cu 15% în grupul cu administrare subcutanată și niciunul dintre pacienții cu rezultate pozitive la testele pentru anticorpii anti-rHuPH20 nu a avut rezultate pozitive la testele pentru anticorpii neutralizanți.

Proporția generală a pacienților identificați a avea anticorpi anti-rHuPH20 a rămas în general constantă pe parcursul perioadei de monitorizare în ambele cohorte. Relevanța clinică a dezvoltării de anticorpi anti-rituximab sau anticorpi anti-rHuPH20 după tratamentul cu MabThera forma farmaceutică subcutanată nu este cunoscută.

Nu a existat niciun impact evident al prezenței anticorpilor anti-rituximab sau anti-rHuPH20 asupra siguranței sau eficacității.

Experiența clinică a MabThera concentrat pentru soluție perfuzabilă în limfomul non-Hodgkin

Limfom folicular

Terapie inițială, în asociere cu chimioterapie

Într-un studiu clinic deschis randomizat, un număr total de 322 pacienți netratați anterior, cu limfom folicular au fost randomizați să li se administreze fie chimioterapie cu CVP (ciclofosamidă 750 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la un maximum de 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m²/zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni pentru 8 cicluri sau MabThera 375 mg/m² în asociere cu CVP (R-CVP). MabThera a fost administrată în prima zi a fiecărui ciclu de tratament. Un număr total de 321 pacienți (162 R-CVP, 159 CVP) au primit terapie și au fost analizați pentru eficacitatea terapiei. Timpul median de monitorizare a fost de 53 luni. R-CVP a dus la un beneficiu semnificativ față de CVP pentru obiectivul primar al studiului, timpul până la eșecul terapiei (27 luni vs. 6,6 luni, p<0,0001, testul log-rank). Proporția pacienților cu răspuns tumoral (RC, RCu, RP) a fost semnificativ mai mare (p<0,0001 testul Chi-Square) în grupul R-CVP (80,9%) decât în grupul CVP (57,2%). Tratamentul cu R-CVP a prelungit semnificativ timpul până la progresia bolii sau deces comparativ cu CVP, 33,6 luni și respectiv 14,7 luni (p<0,0001, testul log-rank). Durata mediană de răspuns a fost 37,7 luni în grupul R-CVP și de 13,5 luni în grupul CVP (p<0,0001, testul log-rank).

Diferența dintre grupurile de tratament cu privire la supraviețuirea globală a arătat o diferență semnificativă clinic (p=0,029, testul log-rank stratificat pe centru): ratele de supraviețuire la 53 luni au fost de 80,9% pentru pacienții din grupul R-CVP comparativ cu 71,1% pentru pacienții din grupul CVP.

Rezultatele provenite din alte trei studii clinice randomizate care au utilizat MabThera în asociere cu alt regim chimioterapic în afară de CVP (CHOP, MCP, CHVP/ α -Interferon), au arătat de asemenea îmbunătățiri semnificative în ratele de răspuns, parametrii dependenți de timp ca și în supraviețuirea globală. Rezultatele importante din toate cele patru studii sunt rezumate în tabelul 3.

Tabel 3 Rezumatul rezultatelor importante din patru studii randomizate de fază III care evaluează beneficiul MabThera cu diferite scheme de chimioterapie în limfomul folicular

Studiu	Tratament, n	FU Median, luni	RRG, %	RC, %	Valoare mediană a TPE/SFP/ SFE Luni	Ratele SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Valoare mediană a TPP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53-luni 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Valoare mediană a TPE: 2,6 ani Neatins p < 0,001	18-luni 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Valoare mediană a SFP: 28,8 Neatins p < 0,0001	48-luni 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Valoare mediană a SFE: 36 Neatins p < 0,0001	42-luni 84 91 p = 0,029

SFE – Supraviețuire fără semne de boală
 TPP – Timp până la progresie sau deces
 SFP – Supraviețuirea fără progresie
 TPE – Timp până la eșecul tratamentului
 Rate SG – rate de supraviețuire globală la momentul analizei

Terapia de întreținere

Limfom folicular netratat anterior

Într-un studiu prospectiv, deschis, internațional, multicentric, de fază III, la 1193 de pacienți cu limfom folicular avansat, netratat anterior li s-a administrat terapie de inducție cu R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) sau R-FCM (n=44), în funcție de alegerea investigatorului. În total, 1078 pacienți au răspuns la terapia de inducție, dintre care 1018 au fost randomizați pentru terapia de întreținere cu MabThera (n=505) sau observație (n=513). Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Tratamentul de întreținere cu MabThera constă în administrarea unei perfuzii de MabThera, 375 mg/m² suprafață corporală la fiecare 2 luni, până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani.

Analiza primară pre-specificată a fost realizată la un timp median de observație de 25 luni de la randomizare, tratamentul de întreținere cu MabThera a dus la obținerea unei îmbunătățiri semnificative statistic și relevante clinic a obiectivului primar al studiului, supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluat de investigator, în comparație cu observația la pacienții cu limfom folicular netratat anterior (Tabel 4).

În analiza primară, a fost observat, de asemenea, un beneficiu semnificativ al tratamentului de întreținere cu MabThera pentru obiectivele secundare ale studiului, supraviețuirea fără evenimente (SFE), timpul până la următorul tratament anti-limfom (TNLT), timpul până la următoarea cură de

chimioterapie (TNCT) și rata de răspuns globală (RRG) (Tabelul 4).
 Datele din monitorizarea extinsă a pacienților din cadrul studiului (timpul median de observație de 9 ani) au confirmat avantajele pe termen lung ale terapiei de întreținere cu MabThera în ceea ce privește SFP, SFE, TNLT și TNCT (Tabelul 5).

Tabel 4 Profilul eficacității rezultate pentru MabThera întreținere față de observație la analiza primară stabilită în protocol și după durata mediană de monitorizare de 9 ani (analiza finală)

	Analiza primară (durata mediană de FU: 25 luni)		Analiza finală (durata mediană de FU: 9 ani)	
	Observație N=513	MabThera N=505	Observație N=513	MabThera N=505
Eficacitate Primară				
Supraviețuirea fără progresie (valoare mediană)	NR	NR	4,06 ani	10,49 ani
Valoarea p (testul log-rank)	< 0,0001		< 0,0001	
Raport de risc (Î 95%)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
Reducerea riscului	50%		39%	
Eficacitate Secundară				
Supraviețuirea globală (valoare mediană)	NR	NR	NR	NR
Valoarea p (testul log-rank)	0,7246		0,7948	
Raport de risc (Î 95%)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
Reducerea riscului	11%		-6%	
Supraviețuirea fără evenimente (valoare mediană)	38 luni	NR	4,04 ani	9,25 ani
Valoarea p (testul log-rank)	< 0,0001		<0,0001	
Raport de risc (Î 95%)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
Reducerea riscului	46%		36%	
TNLT (valoare mediană)	NR	NR	6,11 ani	NR
Valoarea p (testul log-rank)	0,0003		< 0,0001	
Raport de risc (Î 95%)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
Reducerea riscului	39%		34%	
TNCT (valoare mediană)	NR	NR	9,32 ani	NR
Valoarea p (testul log-rank)	0,0011		0,0004	
Raport de risc (Î 95%)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
Reducerea riscului	40%		39%	
Rata de răspuns globală*	55%	74%	61%	79%
Valorile p din testul Chi-pătrat	< 0,0001		< 0,0001	
Risc relativ estimat (Î 95%)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Rata Răspunsului Complet (RC/RCu)*	48%	67%	53%	67%
Valorile p din testul Chi-pătrat	< 0,0001		< 0,0001	
Risc relativ estimat (Î 95%)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* la sfârșitul tratamentului de întreținere/observație; rezultatele analizei finale pe baza timpului median de observație de 73 de luni.

FU: monitorizare; NR: nu a putut fi atins la momentul opririi studiului clinic; TNCT: timpul până la următoarea cură de chimioterapie; TNLT: timpul până la următorul tratament anti-limfom.

Tratamentul de întreținere cu MabThera a adus beneficii considerabile tuturor subgrupurilor predefinite testate: sex (bărbat, femeie), vârstă (< 60 ani, ≥ 60 ani), scorul FLIPI (≤ 1, 2 sau ≥ 3), terapia de inducție (R-CHOP, R-CVP sau R-FCM) și indiferent de calitatea răspunsului la tratamentul de inducție (RC, RCu sau RP). Analiza exploratorie a beneficiului tratamentului de întreținere a arătat un efect mai puțin pronunțat la pacienții vârstnici (> 70 ani), dar grupurile de testat au fost mici.

Limfomul folicular refractar/recidivat

Într-un studiu prospectiv, deschis, internațional, multicentric, de fază III, 465 pacienți cu limfom folicular recidivat/refractar au fost randomizați, într-o primă etapă, pentru terapia de inducție cu CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison; n=231) sau MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate cu privire la caracteristicile inițiale și statusul bolii. Un total de 334 pacienți care au prezentat remisiune completă sau parțială după terapia de inducție au fost randomizați, în a doua etapă, pentru terapia de întreținere (n=167) sau observație (n=167). Tratamentul de întreținere cu MabThera constă în administrarea unei perfuzii de MabThera, 375 mg/m² suprafață corporală la fiecare 3 luni, pentru o perioadă de maximum doi ani sau până la progresia bolii.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați în ambele etape ale studiului. După o perioadă de observație de 31 luni pentru pacienții randomizați în etapa de inducție, rezultatele pentru brațul R-CHOP au fost semnificativ îmbunătățite comparativ cu brațul CHOP, la pacienții cu limfom folicular recidivat/refractar (vezi Tabel 5).

Tabel 5 **Etapa de inducție: profilul eficacității, rezultate pentru CHOP față de R-CHOP (timp median de observație 31 luni)**

	CHOP	R-CHOP	Valoarea p	Reducerea Riscului¹⁾
Eficacitate primară				
RRG ²⁾	74%	87%	0,0003	na
RC ²⁾	16%	29%	0,0005	na
RP ²⁾	58%	58%	0,9449	na

¹⁾ Estimările au fost calculate pe baza rapoartelor de risc

²⁾ Ultimul răspuns tumoral evaluat de investigator. Testul statistic “primar” pentru “răspuns” a fost testul trend pentru RC versus RP versus non-responsivi (p < 0,0001)

Abrevieri: na, nu este disponibil; RRG: rata de răspuns globală; RC: răspuns complet; RP: răspuns parțial

Pentru pacienții randomizați în etapa de întreținere a studiului, timpul median de observație a fost de 28 luni. Tratamentul de întreținere cu MabThera duce la o îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic a obiectivului primar al studiului, SFP, (timpul de la randomizare în etapa de întreținere până la recădere, progresia bolii sau deces) comparativ cu brațul observațional (p < 0,0001 testul log-rank). Valoarea mediană a SFP a fost de 42,2 luni în brațul cu MabThera ca tratament de întreținere comparativ cu 14,3 luni în brațul observațional. Folosind analiza de regresie Cox, riscul de boală progresivă sau deces a fost redus cu 61% în brațul cu MabThera ca tratament de întreținere comparativ cu brațul observațional (Î 95%, 45%-72%). Estimările ratelor fără progresie Kaplan-Meier la 12 luni au fost de 78% în grupul cu MabThera față de 57% în grupul observațional. O analiză a supraviețuirii globale a confirmat beneficiul semnificativ al tratamentului de întreținere cu MabThera comparativ cu grupul observațional (p=0,0039 testul log-rank). Tratamentul de întreținere cu MabThera reduce riscul de deces cu 56% (Î 95%; 22%-75%).

Tabel 6 Etapa de întreținere: profilul eficacității, rezultate pentru MabThera față de brațul observațional (timp median de observație 28 luni)

Parametri de Eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea Riscului
	Observație (N = 167)	MabThera (N=167)	Valoarea p (testul log-rank)	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Supraviețuirea globală	NR	NR	0,0039	56%
Timpul până la un nou tratament pentru limfom	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Supraviețuirea fără semne de boală ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Subgrup de analiză SFP				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
RC	14,3	52,8	0,0008	64%
RP	14,3	37,8	< 0,0001	54%
SG				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: neatins; ^a: aplicabil numai la pacienții care au prezentat RC

Beneficiul tratamentului de întreținere cu MabThera a fost confirmat în toate subgrupurile analizate, indiferent de schema terapeutică de inducție (CHOP sau R-CHOP) sau de calitatea răspunsului la tratamentul de inducție (RC sau RP) (tabel 6). Tratamentul de întreținere cu MabThera a prelungit semnificativ valoarea mediană a SFP la pacienții care au răspuns la terapia de inducție cu CHOP (valoarea mediană a SFP de 37,5 luni față de 11,6 luni, $p < 0,0001$), precum și la cei care au răspuns la terapia de inducție cu R-CHOP (valoarea mediană a SFP 51,9 luni față de 22,1 luni, $p=0,0071$). Tratamentul de întreținere cu MabThera aduce un beneficiu semnificativ în termeni de supraviețuire globală, atât pentru pacienții care au răspuns la CHOP, cât și pentru cei care au răspuns la R-CHOP, deși subgrupurile au fost mici și este necesară o monitorizare mai lungă pentru confirmarea acestei observații.

Limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B

Într-un studiu randomizat deschis, în total la 399 pacienți vârstnici (cu vârste între 60 și 80 ani) netratați anterior, cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, li s-a administrat chimioterapia standard CHOP (ciclofosamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la maximum 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m²/zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni timp de opt cicluri de tratament, sau MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera a fost administrată în prima zi a ciclului de tratament.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați (197 CHOP, 202 R-CHOP), cu un timp median de monitorizare de aproximativ 31 luni. Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Analiza finală confirmă că tratamentul cu R-CHOP a fost asociat cu o îmbunătățire relevantă clinic și semnificativă statistic a duratei de supraviețuire fără evenimente (parametrii eficacității primare; în cazurile în care evenimentele au fost decesul, recăderea sau progresia limfomului sau instituirea unui nou tratament anti-linfom)

($p=0,0001$). Estimările Kaplan-Meier ale timpului median de supraviețuire fără evenimente au fost de 35 luni în brațul R-CHOP comparativ cu 13 luni în brațul CHOP, reprezentând o reducere a riscului de 41%. La 24 luni, estimările pentru supraviețuirea globală au fost de 68,2% în brațul R-CHOP comparativ cu 57,4% în brațul CHOP. O analiză subsecventă a supraviețuirii globale, efectuată într-o perioadă mediană de monitorizare de 60 luni, a confirmat beneficiile tratamentului cu R-CHOP față de tratamentul cu CHOP ($p=0,0071$), reprezentând o reducere a riscului de 32%.

Analiza tuturor parametrilor secundari (ratele de răspuns, supraviețuirea fără progresia bolii, supraviețuirea fără semne de boală, durata răspunsului) demonstrează efectele tratamentului cu R-CHOP comparativ cu tratamentul cu CHOP. Rata răspunsului complet după 8 cicluri de tratament a fost de 76,2% în grupul R-CHOP și de 62,4% în grupul CHOP ($p=0,0028$). Riscul de progresie a bolii a fost redus cu 46% iar riscul de recădere cu 51%.

În toate subgrupurile de pacienți (sex, vârstă, IPI ajustat în funcție de vârstă, stadiul Ann Arbor, ECOG, β_2 -microglobulina, LDH, albumina, simptomele B, masa tumorală mare, localizările extraganglionare, afectarea măduvei osoase), ratele de risc pentru supraviețuirea fără evenimente și supraviețuirea globală (R-CHOP comparativ cu CHOP) au fost mai mici de 0,83 respectiv 0,95. R-CHOP a fost asociat cu îmbunătățirea rezultatelor atât a pacienților cu risc mare cât și a celor cu risc mic, în concordanță cu IPI ajustat în funcție de vârstă.

Rezultate ale testelor clinice de laborator

La 67 pacienți testați pentru HAMA, nu s-a observat niciun răspuns. Din 356 pacienți testați pentru ADA, 1,1% (4 pacienți) au fost pozitivi.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rituximab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu limfom folicular. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica rituximab după administrarea unei doze unice de MabThera forma farmaceutică subcutanată 375 mg/m², 625 mg/m² și 800 mg/m² a fost comparată cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă 375 mg/m² la pacienții cu LF. După administrarea subcutanată, absorbția de rituximab este lentă, atingând concentrații maxime după aproximativ 3 zile de la administrare. Pe baza analizei popPK a fost estimată o biodisponibilitate absolută de 71%. Expunerea la rituximab a crescut proporțional cu doza în intervalul de doză subcutanată mai mare de 375 mg/m² până la 800 mg/m². Parametrii farmacocinetici, cum sunt clearance-ul, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire, au fost comparabili pentru cele două forme farmaceutice.

Studiul clinic BP22333 (SparkThera)

Este un studiu clinic de faza Ib, în două etape, pentru a investiga farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea MabThera forma farmaceutică subcutanată la pacienții cu limfom folicular (LF), ca parte a tratamentului de întreținere.

În etapa 2, MabThera forma farmaceutică subcutanată a fost administrată ca injecție subcutanată la doză fixă de 1400 mg în timpul tratamentului de întreținere, după cel puțin un ciclu de MabThera forma farmaceutică intravenoasă, la pacienții cu LF care au răspuns anterior la MabThera forma farmaceutică intravenoasă în tratamentul de inducție.

Comparația datelor C_{max} median estimată pentru MabThera forma farmaceutică subcutanată și forma farmaceutică intravenoasă sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabel 7 Studiul clinic BP22333 (SparkThera): Absorbția – Parametrii farmacocinetici ai MabThera SC în comparație cu MabThera IV

	MabThera forma farmaceutică subcutanată	MabThera forma farmaceutică intravenoasă
C_{max} median estimat (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
C_{max} median estimat (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

T_{max} median în MabThera forma farmaceutică subcutanată a fost de aproximativ 3 zile față de T_{max} care a apărut la sau aproape de terminarea perfuziei pentru forma farmaceutică intravenoasă.

Studiul clinic BO22334 (SABRINA)

MabThera forma farmaceutică subcutanată la o doză fixă de 1400 mg a fost administrată subcutanat timp de 6 cicluri în timpul tratamentului de inducție la intervale de 3 săptămâni, după primul ciclu de MabThera forma farmaceutică intravenoasă, la pacienții cu LF netratați anterior în asociere cu chimioterapie. Valoarea serică C_{max} a rituximab la ciclul 7 a fost similară între cele două brațe de tratament cu valorile mediei geometrice (CV%) de 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ și 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ pentru forma farmaceutică intravenoasă și respectiv forma farmaceutică subcutanată, rezultând raportul mediei geometrice ($C_{max, SC} / C_{max, IV}$) de 0,941 (ÎI 90%: 0,872; 1,015).

Distribuție/Eliminare

Media geometrică a C_{min} și media geometrică a $ASC\tau$ rezultate din studiile clinice BP22333 și BO22334 sunt rezumate în tabelul 8.

Tabel 8 Distribuție/Eliminarea – Parametrii farmacocinetici ai MabThera forma farmaceutică subcutanată în comparație cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă

Studiul clinic BP22333 (SparkThera)				
	Media geometrică C_{min} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Media geometrică C_{min} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Media geometrică $ASC\tau$ ciclu 2 (q2m) $\mu\text{g.zi/ml}$	Media geometrică $ASC\tau$ ciclu 2 (q3m) $\mu\text{g.zi/ml}$
MabThera forma farmaceutică subcutanată	32,2	12,1	5430	5320
MabThera forma farmaceutică intravenoasă	25,9	10,9	4012	3947
Studiul clinic BO22334 (SABRINA)				
	Media geometrică a valorilor C_{min} la pre-doza ciclului 8 $\mu\text{g/ml}$		Media geometrică a valorilor ASC la ciclu 7 $\mu\text{g.zi/ml}$	
MabThera forma farmaceutică subcutanată	134,6		3778	
MabThera forma farmaceutică intravenoasă	83,1		2734	

La analiza farmacocineticii a unei populații de 403 pacienți cu limfom folicular cărora li s-a administrat MabThera subcutanat și/sau intravenos, perfuzii unice sau multiple de MabThera în

monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, estimările populaționale pentru clearance-ul nespecific (CL1), clearance-ul specific inițial (CL2) la care au contribuit probabil celulele B sau încărcătura tumorală, și compartimentul central al volumului de distribuție (V1) au fost de 0,194 l/zi, 0,535 l/zi și respectiv 4,37 l/zi. Timpul median de înjumătățire prin eliminare estimat pentru MabThera forma farmaceutică subcutanată a fost de 29,7 zile (interval de la 9,9 – 91,2 zile). Setul de date de analiză a conținut 6003 probe cuantificabile de la 403 pacienți cărora li s-a administrat rituximab SC și/sau IV în studiile clinice BP22333 (3736 probe de la 277 pacienți) și BO22334 (2267 probe de la 126 pacienți). Douăzeci și nouă (0,48 %) de observații post-doză (toate din studiul BP22333) au fost sub limita de cuantificare. Nu au existat valori ale covariabilelor lipsă cu excepția numărului inițial de celule-B. Încărcătura tumorală inițială a fost disponibilă doar în studiul BO22334.

Grupe speciale de pacienți

În studiul clinic BO2233 a fost observată o influență între greutatea corporală și ratele de expunere raportate în ciclul 7 de tratament, între rituximab forma farmaceutică subcutanată 1400 mg q3w și rituximab forma farmaceutică intravenoasă 375 mg/m² q3w cu ratele C_{min} de 2,29; 1,31 și 1,41 la pacienții cu suprafața corporală (BSA) scăzută, medie și respectiv mare (BSA scăzută ≤ 1,70 m²; 1,70 m² < BSA medie < 1,90 m²; BSA mare ≥ 1,90 m²). Ratele ASCτ corespunzătoare au fost 1,66; 1,17 și 1,32.

Nu au existat dovezi de dependențe relevante clinic de vârstă și sex ale farmacocineticii rituximab.

Anticorpul anti-rituximab au fost detectați la doar 13 pacienți și nu au dus la o creștere relevantă clinic a clearance-ului la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rituximab a demonstrat o specificitate accentuată pentru antigenul CD20 de pe celulele B. Studiile de toxicitate efectuate pe maimuțele cynomolgus nu au arătat alt efect decât depleția farmacologică așteptată a celulelor B în circulația periferică și în țesuturile limfatice.

Studiile de toxicitate, efectuate pe maimuțele cynomolgus, cu doze până la 100 mg/kg rituximab (tratament în zilele de gestație 20-50) au arătat că nu există toxicitate asupra fătului datorată rituximab. Totuși, depleția farmacologică a celulelor B dependentă de doză a fost observată în organele limfoide ale fătului, care a persistat în perioada post-natală și a fost asociată cu o scădere a nivelului IgG la nou-născuții afectați. Numărul celulelor B revine la normal la aceste animale, în decurs de 6 luni de la naștere și nu compromite reacția de imunizare.

Nu s-au efectuat teste standard pentru investigarea mutagenezei, deoarece asemenea teste nu sunt relevante pentru această moleculă. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al rituximab.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a determina efectele rituximab sau rHuPH20 asupra fertilității. În studiile de toxicitate generală la maimuțele cynomolgus nu au fost observate efecte negative asupra organelor de reproducere la masculi sau la femele. În plus, pentru rHuPH20 nu au fost observate efecte asupra calității spermei.

În studiile de dezvoltare embriofetală la șoareci, rHuPH20 a cauzat scăderea greutateii fetale și pierderea implantărilor la expuneri sistemice suficient de mari față de expunerea terapeutică la om. Nu există nici o dovadă de dismorfogeneză (de exemplu, efecte teratogene) care rezultă din expunerea sistemică la rHuPH20.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

α , α -trehaloză dihidrat

L-metionină

Polisorbat 80 (E433)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu au fost observate incompatibilități între MabThera forma farmaceutică subcutanată și materialul seringii polipropilenă sau policarbonat sau acele de transfer din oțel inoxidabil și acele de injecție și dopurile din polietilenă con Luer.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După prima deschidere

Odată transferată din flacon în seringă, soluția de MabThera forma farmaceutică subcutanată este stabilă din punct de vedere fizic și chimic timp de 48 de ore la 2°C – 8°C și pentru următoarele 8 ore la 30°C în lumină difuză.

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, pregătirea trebuie să aibă loc în condiții aseptice controlate și validate. Condițiile de păstrare din timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. Pentru condiții de păstrare ale medicamentului după deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I cu dop din cauciuc butilic cu sigiliu din aluminiu deasupra și capac flip-off din plastic roz, care conține rituximab 1400 mg/11,7 ml.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

MabThera este disponibil în flacoane sterile, fără conservanți, apirogene, de unică folosință. Pentru prepararea MabThera trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile. Pe flacon se găsește un autocolant detașabil, pe care sunt menționate concentrația, calea de administrare și indicația terapeutică. Înainte de utilizare, acest autocolant trebuie îndepărtat de pe flacon și lipit pe seringă. Următoarele puncte trebuie respectate cu strictețe în ceea ce privește utilizarea și eliminarea seringii și a altor obiecte sanitare ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie refolosite niciodată
- Puneți toate acele și seringile folosite într-un container pentru obiecte ascuțite (container de unică folosință rezistent la înțepături).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/067/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 iunie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 iunie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MabThera 1600 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține rituximab 120 mg.

Fiecare flacon conține rituximab 1600 mg/13,4 ml.

Rituximab este un anticorp monoclonal himeric uman/șoarece, produs prin inginerie genetică ce reprezintă o imunoglobulină glicozilată, cu regiuni constante de IgG1 uman și cu secvențe regionale variabile de lanțuri murine ușoare și grele. Anticorpul este produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și schimb de ioni, incluzând procedee specifice de inactivare virală și îndepărtare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Lichid incolor până la gălbui, limpede până la opalescent, cu un pH de 5,2-5,8 și osmolalitate de 300-400 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MabThera în asociere cu chimioterapie este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu recăderi/refractară. Sunt disponibile numai date limitate privind eficacitatea și siguranța în cazul pacienților tratați cu anticorpi monoclonali, inclusiv cu MabThera sau în cazul pacienților refractari la tratamentul anterior cu MabThera în asociere cu chimioterapie.

Vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare.

4.2 Doze și mod de administrare

MabThera trebuie administrat sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății și într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare (vezi pct. 4.4).

Premedicația constând dintr-un antipiretic și un antihistaminic, de exemplu paracetamol și difenhidramină, trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei administrări a MabThera.

Premedicația cu glucocorticoizi trebuie luată în considerare dacă MabThera nu este administrat în asociere cu chimioterapie care conține glucocorticoizi.

Doze

Pentru pacienții adulți, doza recomandată de MabThera forma farmaceutică subcutanată este o doză fixă de 1600 mg indiferent de suprafața corporală a pacientului, administrată prin injecție subcutanată.

Înainte de a începe administrarea subcutanată a injecțiilor de MabThera, tuturor pacienților trebuie să li se administreze întotdeauna în prealabil, o doză completă de MabThera administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând MabThera forma farmaceutică intravenoasă (vezi pct. 4.4).

Dacă pacienții nu au fost așteptați să li se administreze o doză completă de perfuzie intravenoasă de MabThera înainte de a face trecerea, ei trebuie să continue următoarele cicluri de tratament cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă până când este administrată cu succes o doză intravenoasă completă.

Prin urmare, trecerea la MabThera forma farmaceutică subcutanată se poate face numai în al doilea sau în următoarele cicluri de tratament.

Este important să se verifice etichetele medicamentelor pentru a fi sigur că se administrează pacientului forma farmaceutică (forma farmaceutică intravenoasă sau subcutanată) și concentrația corespunzătoare, așa cum au fost prescrise.

MabThera forma farmaceutică subcutanată nu este destinată pentru administrare intravenoasă și trebuie administrată numai prin injecție subcutanată. Medicamentul cu concentrația de 1600 mg este destinată pentru administrare subcutanată numai pentru tratamentul LLC.

Profilaxia constând în hidratare adecvată și administrare de uricostatice începând cu 48 de ore înainte de începerea terapiei este recomandată pentru pacienții cu LLC, pentru reducerea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală. Pentru pacienții cu LLC cu un număr de limfocite $> 25 \times 10^9/l$, se recomandă administrarea a 100 mg prednison/prednisolon pe cale intravenoasă, cu puțin timp înainte de administrarea MabThera, pentru a reduce rata și severitatea reacțiilor acute cauzate de administrarea perfuziei și/sau de sindromul de eliberare de citokine.

Doza recomandată de MabThera în asociere cu chimioterapie pentru pacienții netratați anterior și cu recăderi/refractari este: MabThera forma farmaceutică cu administrare intravenoasă 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în ziua 0 a primului ciclu de tratament, urmată de MabThera forma farmaceutică cu administrare subcutanată, administrat la o doză fixă de 1600 mg per ciclu, în ziua 1 a fiecărui ciclu (în total: 6 cicluri).

Chimioterapia trebuie administrată după administrarea MabThera.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de MabThera. Atunci când MabThera se administrează în asociere cu chimioterapie, trebuie aplicată schema standard de reducere a dozei pentru medicamentele chimioterapice (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MabThera la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară vreo ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vârsta > 65 ani).

Mod de administrare

Injecții subcutanate

MabThera 1600 mg forma farmaceutică subcutanată trebuie administrată numai ca injecție subcutanată, în decurs de aproximativ 7 minute. Acul de injecție hipodermică trebuie să fie atașat la seringă doar înainte de administrare, pentru a evita o posibilă înfundare a acului.

MabThera forma farmaceutică subcutanată trebuie injectată subcutanat, în peretele abdominal și niciodată în zone în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă, întărită sau în zone în care există alunițe sau cicatrici.

Nu sunt date disponibile referitoare la efectuarea injecției în alte părți ale corpului, prin urmare, injecțiile trebuie limitate la peretele abdominal.

Pe parcursul tratamentului cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, este preferabil ca alte medicamente cu administrare subcutanată să fie administrate în locuri diferite.

Dacă o injecție este întreruptă, aceasta poate fi reluată în același loc sau poate fi utilizat un loc diferit, dacă este cazul.

Administrarea perfuziei intravenoase

Pentru informații referitoare la instrucțiunile de dozare și modul de administrare trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru MabThera 100 mg și 500 mg, concentrat pentru soluție perfuzabilă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar afectat sever.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar.

Informațiile furnizate la pct. 4.4 se referă la utilizarea medicamentului MabThera forma farmaceutică subcutanată în indicațiile aprobate *Tratamentul limfomului non-Hodgkin* (concentrația de 1400 mg) și *Tratamentul LLC* (concentrația de 1600 mg). Pentru informații legate de alte indicații, vă rugăm să consultați RCP pentru MabThera forma farmaceutică intravenoasă.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Utilizarea MabThera poate fi asociată cu un risc crescut de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Pacienții trebuie să fie monitorizați la intervale regulate pentru orice simptome neurologice noi sau agravate sau semne care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă este suspectată o LMP, doza ulterioară trebuie suspendată până când LMP este exclusă. Medicul clinician trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, dacă da, dacă aceste simptome sunt posibil sugestive pentru LMP. Efectuarea unui consult de către un neurolog trebuie considerată ca fiind indicată clinic.

Dacă există orice îndoială, trebuie luate în considerare noi evaluări, inclusiv investigare RMN preferabil cu contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN-ul virusului JC și evaluări neurologice repetate.

Medicul trebuie să fie atent în special la simptomele sugestive pentru LMP pe care pacientul ar putea să nu le observe (de exemplu simptome cognitive, neurologice sau psihice). Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care îi îngrijesc despre tratamentul lor, întrucât aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

Dacă un pacient manifestă LMP, tratamentul cu MabThera trebuie întrerupt permanent.

După reechilibrarea imunitară la pacienții imunocompromiși cu LMP, a fost observată o stabilizare sau o îmbunătățire a stării pacienților. Rămâne necunoscut dacă descoperirea precoce a LMP și suspendarea tratamentului cu MabThera poate duce la stabilizare similară sau la rezultat îmbunătățit.

Reacții legate de administrare/perfuzie

Tratamentul cu MabThera este asociat cu apariția de reacții legate de administrare/perfuzie care pot fi legate de eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Este posibil ca sindromul de eliberare de citokine să nu poată fi deosebit din punct de vedere clinic de reacțiile de hipersensibilitate acută.

Acest grup de reacții care include sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală și reacții anafilactice și de hipersensibilitate, este descris mai jos. Acestea nu sunt legate în mod specific de calea de administrare a MabThera și pot fi observate la ambele forme farmaceutice.

În perioada ulterioară punerii pe piață a formei farmaceutice cu administrare intravenoasă a MabThera, au fost raportate reacții severe legate de perfuzie cu evoluție letală, cu un interval de debut variind de la 30 minute la 2 ore de la începerea primei perfuzii de MabThera administrat intravenos. Ele au fost caracterizate de evenimente pulmonare și în unele cazuri, au inclus liză tumorală rapidă și caracteristici ale sindromului de liză tumorală, la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, hipotensiune arterială, urticarie, angioedem și alte simptome (vezi pct. 4.8).

Sindromul sever de eliberare de citokine se caracterizează prin dispnee severă, adesea însoțită de bronhospasm și hipoxie la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, urticarie și angioedem. Acest sindrom poate fi asociat cu unele caracteristici ale sindromului de liză tumorală ca de exemplu hiperuricemie, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, insuficiență renală acută, creșterea lactat dehidrogenazei (LDH) și poate fi asociat cu insuficiență respiratorie acută și deces. Insuficiența respiratorie acută poate fi însoțită de evenimente precum infiltrația interstițială pulmonară sau edem, vizibile la radiografia toracică. Acest sindrom apare frecvent în interval de una sau două ore de la începerea primei perfuzii. Pacienții cu antecedente de insuficiență respiratorie sau cei cu infiltrație tumorală pulmonară pot prezenta un risc crescut de rezultate slabe și trebuie tratați cu o atenție deosebită. În cazul pacienților care dezvoltă un sindrom sever de eliberare de citokine, se va întrerupe imediat perfuzia (vezi pct. 4.2) și se va administra un tratament simptomatic intensiv. Deoarece ameliorarea inițială a simptomelor clinice poate fi urmată de o deteriorare, acești pacienți trebuie atent monitorizați până când sindromul de liză tumorală și infiltrarea pulmonară se vor stabiliza sau vor dispărea. Tratamentul ulterior al pacienților după remisiunea completă a semnelor și simptomelor a avut rareori ca rezultat repetarea sindromului sever de eliberare de citokine.

Pacienții cu o încărcătură tumorală mare sau cu un număr mare de celule maligne circulante ($\geq 25 \times 10^9/l$), cum sunt pacienții cu LLC, care prezintă în mod special un risc mai mare de manifestare a unui sindrom sever de eliberare de citokine, trebuie să fie tratați cu maximă prudență. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați foarte atent pe tot parcursul primei perfuzii. La acești pacienți se va avea în vedere utilizarea unei viteze reduse a perfuziei la prima administrare sau o împărțire a dozei pe durata a două zile în timpul primului ciclu și în timpul oricărui cicluri ulterioare, dacă numărul de limfocite este încă $> 25 \times 10^9/l$.

Au fost raportate reacții anafilactice și alte reacții de hipersensibilitate, ca urmare a administrării intravenoase de proteine la pacienți. Spre deosebire de sindromul de eliberare de citokine, reacțiile reale de hipersensibilitate apar, de obicei, la câteva minute de la începerea perfuziei. Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să fie disponibilă imediat în cazul apariției unei reacții alergice în timpul administrării MabThera. Manifestările clinice ale anafilaxiei pot fi similare celor ale sindromului de eliberare de citokine (descrie mai sus). Reacțiile atribuite hipersensibilității au fost raportate mai puțin frecvent decât cele atribuite eliberării de citokine.

Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă.

Deoarece poate să apară hipotensiune arterială în timpul administrării MabThera, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu medicamente antihipertensive cu 12 ore înainte de începerea administrării MabThera.

La 77% dintre pacienții tratați cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă au fost observate reacții adverse legate de administrarea perfuziei de toate tipurile (inclusiv sindromul de eliberare de citokine însoțit de hipotensiune arterială și bronhospasm la 10% dintre pacienți), vezi pct. 4.8. Aceste simptome sunt, în general, reversibile odată cu întreruperea perfuziei de MabThera și administrarea unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional a oxigenului, a unei soluții saline sau a unor bronhodilatatoare administrate intravenos și, dacă este necesar, a glucocorticoizilor. Pentru reacțiile severe, vezi informațiile de mai sus referitoare la sindromul de eliberare de citokine.

În studiile clinice au fost observate reacții legate de administrare la până la 50% dintre pacienții tratați cu MabThera forma farmaceutică subcutanată. Reacțiile care apar în interval de 24 de ore de la injectarea subcutanată constau, în primul rând, în prurit, eritem, erupții cutanate tranzitorii și reacții la locul injectării, cum sunt durere, inflamație și roșeață și au fost în general ușoare sau moderate (grad 1 sau 2) și de natură tranzitorie (vezi pct. 4.8).

Reacțiile cutanate locale au fost foarte frecvente la pacienții cărora li s-a administrat MabThera subcutanat în cadrul studiilor clinice. Simptomele includ durere, inflamație, indurație, hemoragie, eritem, prurit și erupție cutanată tranzitorie (vezi pct. 4.8). Unele reacții cutanate locale au apărut la mai mult de 24 de ore de la administrarea subcutanată a MabThera. Majoritatea reacțiilor cutanate locale observate după administrarea MabThera forma farmaceutică subcutanată au fost ușoare sau moderate și au dispărut fără vreun tratament specific.

Înainte de a începe tratamentul cu injecțiile subcutanate de MabThera, tuturor pacienților trebuie să li se administreze întotdeauna, în prealabil, o doză completă de MabThera administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând MabThera forma farmaceutică intravenoasă. Cel mai mare risc de apariție a unei reacții legate de administrare este observat, în general, în timpul ciclului unu. Începerea terapiei cu MabThera administrat sub formă de perfuzie intravenoasă permite o mai bună supraveghere a reacțiilor legate de administrare prin încetinirea sau oprirea perfuziei intravenoase.

Dacă pacienții nu au fost apti să li se administreze o doză completă de perfuzie intravenoasă de MabThera înainte de a face trecerea, ei trebuie să continue următoarele cicluri de tratament cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă, până când este administrată cu succes o doză intravenoasă completă. Prin urmare, trecerea la MabThera forma farmaceutică subcutanată se poate face numai în al doilea sau în următoarele cicluri de tratament.

Ca și în cazul formei farmaceutice intravenoase, MabThera forma farmaceutică subcutanată trebuie administrat într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare și sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății. Premedicația constând dintr-un analgezic / antipiretic și un antihistaminic trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei doze de MabThera forma farmaceutică subcutanată. Premedicația cu glucocorticoizi trebuie, de asemenea, luată în considerare.

Pacienții trebuie să fie monitorizați timp de cel puțin 15 minute după administrarea subcutanată a MabThera. La pacienții cu un risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate poate fi potrivită o perioadă mai lungă.

Pacienții trebuie să fie instruiți să-și contacteze imediat medicul curant dacă simptomele care sunt sugestive pentru hipersensibilitate severă sau sindrom de eliberare de citokine apar în orice moment după administrarea medicamentului.

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu MabThera au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace și/sau chimioterapie cardiotoxică trebuie atent monitorizați.

Toxicitate hematologică

Deși MabThera în monoterapie nu are potențial mielosupresiv, se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea tratamentului unor pacienți la care numărul neutrofilelor este $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, întrucât experiența clinică referitoare la această categorie de pacienți este limitată. MabThera forma farmaceutică intravenoasă a fost utilizat la 21 pacienți care au fost supuși transplantului autolog de măduvă osoasă și la alte grupuri de risc cu funcție medulară presupus redusă, fără a induce mielotoxicitate.

În timpul terapiei cu MabThera trebuie să se efectueze regulat hemograma completă, inclusiv verificarea numărului neutrofilelor și trombocitelor.

Infecții

În timpul tratamentului cu MabThera se pot produce infecții grave, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). MabThera nu trebuie administrat la pacienții cu o infecție activă, severă (de exemplu tuberculoză, sepsis și infecții oportuniste, vezi pct. 4.3).

Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu MabThera la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispuce ulterior pacienții la infecții grave (vezi pct. 4.8).

La pacienții cărora li s-a administrat MabThera forma farmaceutică intravenoasă au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv de hepatită fulminantă finalizată cu deces. Majoritatea pacienților au fost, de asemenea, expuși la chimioterapie citotoxică. Informațiile limitate de la un studiu desfășurat la pacienți cu LLC cu recăderi/refractoră sugerează că tratamentul cu MabThera poate, de asemenea, agrava efectul infecțiilor primare cu hepatita B. Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul MabThera, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB). Acestea trebuie să includă cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Ele pot fi completate cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul MabThera. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri foarte rare de LMP în timpul utilizării în perioada ulterioară punerii pe piață a MabThera forma farmaceutică intravenoasă în LLC (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților li s-a administrat rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii după tratamentul cu MabThera nu a fost studiată pentru pacienții cu LNH și LLC și, de aceea, vaccinurile virale vii nu sunt recomandate. Pacienților tratați cu MabThera li se pot administra vaccinuri inactivate; totuși, cu vaccinurile inactivate, ratele de răspuns pot fi scăzute. Într-un studiu nerandomizat, pacienții cu LNH cu grad scăzut de recădere cărora li s-a administrat MabThera forma farmaceutică intravenoasă în monoterapie, atunci când au fost comparați cu grupurile de control cu voluntari sănătoși netratați, au avut o rată de răspuns mai scăzută la vaccinarea rapel antitetanic (16% vs. 81%) și la neoantigenul Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% vs. 69% la o determinare de > 2 ori mai mare a titrului de anticorpi). Pentru pacienții cu LLC, se

presupun rezultate similare, având în vedere similaritățile dintre cele două afecțiuni, dar acest lucru nu a fost investigat în studiile clinice.

Media titrurilor de anticorpi împotriva unui grup de antigene (*Streptococcus pneumoniae*, virus gripal A, parotidită epidemică, rubeolă și varicelă) s-a menținut pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după tratamentul cu MabThera.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea MabThera, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În prezent, există date limitate referitoare la posibilele interacțiuni ale altor medicamente cu MabThera.

La pacienții cu LLC, administrarea concomitentă cu MabThera nu pare a avea efect asupra farmacocineticii fludarabinei sau ciclofosfamidei. În plus, nu a existat niciun efect aparent al fludarabinei și ciclofosfamidei asupra farmacocineticii MabThera.

Administrarea concomitentă cu metotrexat nu are efect asupra farmacocineticii MabThera la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Pacienții cu titruri de anticorpi umani anti-șoarece sau (HAMA) sau anticorpi anti-medicament (ADA) pot dezvolta reacții alergice sau de hipersensibilitate atunci când li se administrează alți anticorpi monoclonali pentru diagnostic sau tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Datorită timpului mare de retenție a rituximab la pacienții cu depleție a celulelor B, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 12 luni după tratamentul cu MabThera.

Sarcina

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează bariera fetoplacentară.

Numărul de celule-B la nou-născuții umani după expunerea maternă la MabThera, nu a fost analizat în studiile clinice. Deși nu există date adecvate și bine controlate din studii la femeile gravide, au fost totuși raportate depleția tranzitorie a celulelor B și limfocitopenie la unii sugari ai căror mame au fost expuse la MabThera în timpul sarcinii. Efecte similare au fost observate în studiile la animale (vezi pct.5.3). Din aceste motive, MabThera nu trebuie administrată femeilor gravide, decât dacă beneficiile posibile depășesc riscul potențial.

Alăptarea

Datele limitate privind excreția rituximabului în laptele matern sugerează niveluri foarte scăzute de lapte (doza relativă la sugar mai mică de 0,4%). Puține cazuri de monitorizare a sugarilor alăptați descriu creșterea și dezvoltarea normală până la 1,5 ani. Cu toate acestea, deoarece aceste date sunt limitate și rezultatele pe termen lung ale sugarilor alăptați rămân necunoscute, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu rituximab și în mod optim timp de 12 luni după încheierea tratamentului cu rituximab.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au relevat efecte ale rituximab sau ale hialuronidazei umane recombinante (rHuPH20) asupra organelor de reproducere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele MabThera asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deși activitatea farmacologică și reacțiile adverse raportate sugerează că MabThera nu ar avea nicio influență sau ar avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Informațiile furnizate la acest punct se referă la utilizarea MabThera în oncologie. Pentru informații referitoare la indicațiile autoimune, vă rugăm să consultați RCP-ul pentru MabThera forma farmaceutică intravenoasă.

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul programului de dezvoltare, profilul de siguranță al MabThera forma farmaceutică subcutanată a fost comparabil cu cel al formei farmaceutice intravenoase, cu excepția reacțiilor cutanate locale. Reacțiile cutanate locale, inclusiv reacțiile de la locul injectării, au fost foarte frecvente la pacienții tratați cu MabThera forma farmaceutică subcutanată. În studiul clinic de fază 3, SABRINA (BO22334), reacțiile cutanate locale au fost raportate la până la 20% dintre pacienții cu LNH cărora li s-a administrat MabThera forma farmaceutică subcutanată. În brațul tratat cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, cele mai frecvente reacții cutanate locale au fost eritem la locul injectării (13%), durere la locul injectării (7%) și edem la locul injectării (4%). Evenimentele observate în urma administrării subcutanate au fost ușoare sau moderate, cu excepția unui pacient care a raportat o reacție cutanată locală de Grad 3 ca intensitate (erupție cutanată tranzitorie la locul injectării), după prima administrare subcutanată a MabThera (Ciclul 2). În brațul tratat cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, reacțiile cutanate locale de orice grad au fost mai frecvente pe durata primului ciclu cu administrare subcutanată (Ciclul 2), urmat de al doilea ciclu, incidența scăzând odată cu injecțiile ulterioare. Evenimente similare au fost observate în studiul clinic SAWYER (BO25341) desfășurat la pacienții cu LLC și au fost raportate la până la 42% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat MabThera forma farmaceutică subcutanată. Cele mai frecvente reacții cutanate locale au fost eritem la locul injectării (26%), durere la locul injectării (16%), și inflamație la locul injectării (5%). În cazul a doi pacienți din studiul clinic SAWYER, au apărut reacții cutanate locale de Gradul 3 (eritem la locul injectării, durere la locul injectării și inflamație la locul injectării).

Reacții adverse raportate la utilizarea MabThera forma farmaceutică subcutanată

Riscul de apariție a reacțiilor acute legate de administrare, asociate cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, a fost evaluat în trei studii clinice: SparkThera și SABRINA (două studii clinice cu pacienți cu LNH) și studiul SAWYER, cu pacienți cu LLC.

În studiul clinic SABRINA, la doi pacienți (2%) au fost raportate reacții adverse severe legate de administrare (grad ≥ 3) după administrarea MabThera forma farmaceutică subcutanată. Aceste evenimente au fost erupție cutanată tranzitorie de Grad 3 la locul injectării și xerostomie.

În studiul clinic SparkThera, nu au fost raportate reacții adverse severe legate de administrare.

În studiul SAWYER (BO25341), au fost raportate reacții severe legate de administrare (Gradul ≥ 3) la patru pacienți (5%), în urma administrării subcutanate a MabThera. Aceste evenimente au fost trombocitopenie de Gradul 4 și anxietate, eritem la locul injectării și urticarie de Gradul 3.

Reacții adverse raportate la utilizarea MabThera forma farmaceutică intravenoasă

Experiența din limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Profilul general de siguranță pentru MabThera în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică se bazează pe datele pacienților din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. Acești pacienți au fost tratați fie cu MabThera în monoterapie (ca terapie de inducție sau terapie de întreținere după terapia de inducție) sau în asociere cu chimioterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate la pacienții tratați cu MabThera au fost reacțiile cauzate de perfuzie care au apărut la majoritatea pacienților în timpul primei perfuzii. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie scade substanțial cu perfuziile ulterioare și este mai mică de 1% după opt doze de MabThera.

În timpul studiilor clinice, evenimentele infecțioase (predominant bacteriene și virale) au apărut la aproximativ 30-50% dintre pacienții cu LNH și la 30-50% dintre pacienții cu LLC.

Cele mai frecvent raportate sau observate reacții adverse grave au fost:

- Reacțiile cauzate de perfuzie (inclusiv sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală), vezi pct. 4.4.
- Infecțiile, vezi pct. 4.4.
- Tulburările cardiovasculare, vezi pct. 4.4.

Alte RA grave raportate au inclus reactivarea hepatitei B și LMP (vezi pct. 4.4).

Frecvențele RA raportate în cazul administrării MabThera în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt listate în Tabelul 1. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

RA identificate numai în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată, sunt enumerate sub “frecvență necunoscută”.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabel 1 RA raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață la pacienții cu LNH și LLC tratați cu MabThera în monoterapie/întreținere sau în asociere cu chimioterapie

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecții bacteriene, infecții virale, +bronșite	sepsis, +pneumonie, +infecție febrilă, +herpes zoster, +infecții ale tractului respirator, infecții fungice, infecții de etiologie necunoscută, +bronșite acute, +sinuzite, hepatită B ¹		infecții virale grave ²		
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie, leucopenie, +neutropenie febrilă, +trombocitopenie	anemie, +pancitopenie, +granulocitopenie	tulburări de coagulare, anemie aplastică, anemie hemolitică, limfadenopatie		creșterea tranzitorie a valorilor serice de IgM ³	neutropenie tardivă ³
Tulburări ale sistemului imunitar	reacții legate de perfuzie ⁴ , angioedem	hipersensibilitate		anafilaxie	sindrom de liză tumorală, sindrom de eliberare de citokine ⁴ , boala serului	trombocitopenie reversibilă acută legată de perfuzie ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, scădere în greutate, edem periferic, edem facial, creșterea valorilor LDH, hipocalcemie				
Tulburări psihice			depresie, nevrozitate			
Tulburări ale sistemului nervos		parestezie, hipoestezie, agitație, insomnie, vasodilatație, amețeli, anxietate	tulburări ale gustului		neuropatie periferică, paralizia nervului facial ⁵	neuropatie cerebrală, pierderea altor simțuri ⁵
Tulburări oculare		tulburări de lacrimație, conjunctivită			pierdere severă a vederii ⁵	
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus, otalgie				pierderea auzului ⁵
Tulburări cardiace		+infarct miocardic ^{4 și 6} , aritmie, +fibrilație atrială, tahicardie, +tulburări cardiace	+insuficiență ventriculară stângă, +tahicardie supraventriculară, +tahicardie ventriculară, +angină pectorală, +ischemie miocardică, bradicardie	tulburări cardiace grave ^{4 și 6}	insuficiență cardiacă ^{4 și 6}	

Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială			vasculită (predominant cutanată), vasculită leucocitoclastică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		bronhospasm ⁴ , tulburări respiratorii, dureri toracice, dispnee, intensificarea tusei, rinită	astm bronșic, bronșiolită obliterantă, tulburări pulmonare, hipoxie	afecțiune pulmonară interstițială ⁷	insuficiență respiratorie ⁴	infiltrate pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	greață	vărsături, diaree, dureri abdominale, disfagie, stomatită, constipație, dispepsie, anorexie, iritație faringiană	distensie abdominală		perforație gastro-intestinală ⁷	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupție cutanată, +alopecie	urticarie, transpirații, transpirații nocturne, +afecțiuni cutanate			afecțiuni cutanate buloase severe, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) ⁷	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		hipertonie, mialgie, artralgie, dorsalgii, dureri cervicale, durere				
Tulburări renale și ale căilor urinare					insuficiență renală ⁴	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, frison, astenie, cefalee	durere la nivelul tumorii, hiperemie facială, stare generală de rău, sindrom pseudo-gripal, +oboseală, +frison, +insuficiență multiplă de organe ⁴	durere la locul de perfuzie			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgG					

Pentru fiecare termen, calcularea frecvenței s-a bazat pe reacțiile de toate gradele (de la ușoare la severe), cu excepția termenilor marcați cu "+" pentru care calcularea frecvenței s-a bazat numai pe reacțiile severe (≥ grad 3 NCI criterii comune de toxicitate). Au fost raportate numai reacțiile cu cea mai mare frecvență din studiile clinice

¹ include reactivări și infecții primare; frecvența s-a bazat pe schema R-FC în LLC cu recăderi/refractoră

² vezi de asemenea pct. infecții de mai jos

³ vezi de asemenea pct. reacții adverse hematologice de mai jos

⁴ vezi de asemenea pct. reacții legate de perfuzie de mai jos. Rar au fost raportate cazuri letale

⁵ semne și simptome ale neuropatiei cerebrale apărute la momente diferite până la câteva luni după terminarea terapiei cu MabThera

⁶ observate în principal la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și/sau chimioterapie cardiotoxică și au fost asociate mai ales cu reacțiile legate de perfuzie

⁷ include cazuri letale

Următorii termeni au fost raportați ca evenimente adverse în timpul studiilor clinice, totuși, au fost raportați cu o incidență similară sau mai scăzută în brațele cu MabThera comparativ cu brațele de control: hematotoxicitate, infecție neutropenică, infecția tractului urinar, tulburări senzoriale, pirexie.

Semne și simptome sugestive ale unei reacții cauzate de perfuzie au fost raportate la mai mult de 50% dintre pacienții din studiile clinice implicând MabThera forma farmaceutică intravenoasă și au fost predominant observate în timpul primei perfuzii, de obicei în intervalul dintre prima și a doua oră. Aceste simptome au cuprins în principal febră, frisoane și rigiditate. Alte simptome au inclus hiperemie facială, angioedem, bronhospasm, vărsături, greață, urticarie/erupție cutanată tranzitorie, fatigabilitate, cefalee, iritație faringiană, rinită, prurit, durere, tahicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, dispnee, dispepsie, astenie și caracteristici ale sindromului de liză tumorală. Reacții grave cauzate de perfuzie (cum sunt bronhospasm, hipotensiune arterială) au apărut la până la 12% dintre cazuri. Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă. Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, ca de exemplu angina pectorală sau insuficiența cardiacă congestivă sau tulburările cardiace severe (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, fibrilație atrială), edemul pulmonar, insuficiența multiplă de organe, sindromul de liză tumorală, sindromul de eliberare de citokine, insuficiența renală și insuficiența respiratorie au fost raportate cu frecvență mai mică sau necunoscută. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie a scăzut substanțial cu perfuziile ulterioare și apare la < 1% din pacienți până la ciclul opt de terapie (conținând) MabThera.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

MabThera a indus scăderea numărului celulelor-B la 70-80% din pacienți, dar a fost asociată cu o scădere a nivelului imunoglobulinelor serice doar la un număr mic de pacienți.

Infecții localizate cu candida și Herpes zoster au fost raportate cu o incidență mai mare în brațul care conține MabThera din studiile randomizate. Infecții severe au fost raportate la aproximativ 4% dintre pacienții tratați cu MabThera în monoterapie. Frecvențe mai mari de infecții generale, inclusiv infecții de grad 3 sau 4, au fost observate în timpul tratamentului de întreținere cu MabThera de până la 2 ani comparativ cu observația. În decursul unei perioade de tratament de 2 ani, nu s-a raportat o toxicitate cumulativă în ceea ce privește infecțiile. În plus, alte infecții virale grave, fie noi, reactivate sau agravate, dintre care unele au fost letale, au fost raportate în timpul tratamentului cu MabThera. Majoritatea pacienților au fost tratați cu MabThera în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem. Exemple de aceste infecții virale grave sunt infecțiile determinate de virusuri herpetice (Citomegalovirus, Virus Varicelo-Zosterian și Virus Herpes Simplex), virusul JC (leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)) și virusul hepatitic C. În studiile clinice au fost raportate, de asemenea, cazuri de LMP letală apărută după progresia bolii și repetarea tratamentului. Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, majoritatea acestora fiind la pacienții la care s-a administrat MabThera în asociere cu chimioterapie citotoxică. La pacienții cu LLC cu recăderi/refractoră, incidența infecției cu hepatita B gradul 3/4 (reactivare și infecție primară) a fost 2% în R-F, comparativ cu 0% în FC. La pacienții expuși la MabThera cu sarcom Kaposi preexistent s-a observat progresia sarcomului Kaposi. Aceste cazuri au apărut în indicații neaprobate și majoritatea pacienților erau HIV pozitivi.

Reacții adverse hematologice

În studiile clinice cu MabThera în monoterapie administrată pentru 4 săptămâni, afectările hematologice au apărut la un număr mic de pacienți și au fost în general ușoare și reversibile. Neutropenie severă (grad 3/4) a fost raportată la 4,2% din numărul pacienților, anemie a fost raportată la 1,1% dintre pacienți și trombocitopenie a fost raportată la 1,7% dintre pacienți. În timpul terapiei de întreținere cu MabThera de până la 2 ani, leucopenia (5% vs. 2%, grad 3/4) și neutropenia (10% vs. 4%, grad 3/4) au fost raportate cu o incidență mai mare comparativ cu observația. Incidența trombocitopeniei a fost scăzută (< 1%, grad 3/4) și nu au fost diferențe între brațele de studiu. În timpul curei de tratament în studiile cu MabThera în asociere cu chimioterapie, leucopenia grad 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% comparativ cu FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% comparativ cu FC 19%) la pacienții cu LLC

netratați anterior), pancitopenie gradul 3/4 (R-FC 3% comparativ cu FC 1% la pacienții LLC netratați anterior) au fost, de obicei, raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu chimioterapia administrată ca monoterapie. Totuși, incidența mai mare a neutropeniei la pacienții tratați cu MabThera și chimioterapie nu a fost asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor și infestărilor comparativ cu pacienții tratați numai cu chimioterapie. Studiile clinice în care MabThera forma farmaceutică intravenoasă a fost administrat la pacienții cu LLC cu recăderi/refractară, netratați anterior, au stabilit că la până la 25% din pacienții tratați cu R-FC, neutropenia a fost prelungită (definită ca: numărul de neutrofile a rămas sub $1 \times 10^9/l$ între ziua 24 și 42, după ultima doză) sau a avut un debut întârziat (definită ca: numărul de neutrofile a rămas sub $1 \times 10^9/l$ după mai mult de 42 de zile după ultima doză la pacienții fără neutropenie prelungită anterioară sau care s-au recuperat înainte de ziua 42) în urma tratamentului cu MabThera plus FC. Nu au fost diferențe raportate pentru incidența anemiei. Au fost raportate unele cazuri de neutropenie tardivă apărută la mai mult de patru săptămâni după ultima perfuzie de MabThera. În studiul clinic în care a fost studiat tratamentul de primă linie la pacienții cu LLC în stadiu C Binet, au apărut mai multe evenimente adverse în brațul R-FC, comparativ cu brațul FC (R-FC 83% comparativ cu FC 71%). În studiul privind LLC cu recăderi/refractară, a fost raportată trombocitopenie de gradul 3 / 4 la 11% dintre pacienții din grupul R-FC, comparativ cu 9% din pacienții din grupul FC.

În studiile cu MabThera, la pacienții cu macroglobulinemie Waldenstrom, au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale IgM după începerea tratamentului, ceea ce poate fi asociat cu hipervâscozitate și simptome asociate. De obicei, creșterea tranzitorie a IgM a revenit cel puțin la valoarea inițială în următoarele 4 luni.

Reacții adverse cardiovasculare

Reacțiile cardiovasculare în timpul studiilor clinice cu MabThera în monoterapie au fost raportate la 18,8% din pacienți, cele mai frecvent raportate evenimente fiind hipotensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Au fost raportate cazuri de aritmii grad 3 sau 4 (inclusiv tahicardie ventriculară și supraventriculară) și angină pectorală în timpul perfuziei. În timpul terapiei de întreținere, incidența tulburărilor cardiace de grad 3/4 a fost comparabilă între pacienții tratați cu MabThera și cei din observație. Evenimentele cardiace au fost raportate ca evenimente adverse grave (inclusiv fibrilație atrială, infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă, ischemie miocardică) la 3% dintre pacienții tratați cu MabThera comparativ cu < 1% dintre cei aflați pe observație. În studiile care au evaluat MabThera în asociere cu chimioterapie, incidența aritmiilor cardiace de grad 3 și 4, predominant aritmii supraventriculare cum sunt tahicardia și flutter/fibrilație atrială, a fost mai mare în grupul R-CHOP (14 pacienți, 6,9%) comparativ cu grupul CHOP (3 pacienți, 1,5%). Toate aceste aritmii au apărut, fie în contextul perfuziei cu MabThera sau asociate cu condiții predispozante cum ar fi febra, infecția, infarctul miocardic acut sau afecțiuni respiratorii și cardiovasculare preexistente. Nu s-a observat o diferență între grupul R-CHOP și CHOP în incidența altor evenimente cardiace de grad 3 și 4 incluzând insuficiența cardiacă, boală miocardică și manifestări de boală arterială coronariană. În LLC, incidența generală a tulburărilor cardiace de gradul 3 sau 4 a fost scăzută atât în studiul de primă linie (4% R-FC, 3% FC), cât și în studiul cu LLC cu recăderi/refractară (4% R-FC, 4% FC).

Aparat respirator

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, unele finalizate cu deces.

Tulburări neurologice

În timpul perioadei de tratament (faza tratamentului de inducție conținând R-CHOP pentru cel mult opt cicluri), patru pacienți (2%) din grupul R-CHOP, toți cu factori de risc cardiovascular, au prezentat accidente tromboembolice cerebrovasculare în timpul primului ciclu de tratament. Nu a fost nicio diferență între cele două grupuri de tratament privind incidența altor evenimente tromboembolice. În schimb, trei pacienți din grupul CHOP (1,5%) au prezentat evenimente cerebrovasculare care au apărut în perioada următoare tratamentului. În LLC, incidența generală a tulburărilor sistemului nervos de gradul 3 sau 4 a fost scăzută atât în studiul de primă linie (4% R-FC, 4% FC) cât și în studiul cu LLC cu recăderi/refractară (3% R-FC, 3% FC).

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) / sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții care au primit MabThera pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin au fost observate cazuri de perforații gastro-intestinale, care au dus în unele cazuri la deces. În majoritatea acestor cazuri, MabThera a fost administrată cu chimioterapie.

Valorile IgG

În studiul clinic care a evaluat terapia de întreținere cu MabThera în limfomul folicular refractar/recidivat, valorile mediane IgG au fost sub limita inferioară a valorilor normalului (LIN) (< 7 g/l) după tratamentul de inducție în ambele grupuri, observațional și MabThera. În grupul observațional, valoarea mediană IgG a crescut ulterior peste LIN, dar a rămas constantă în grupul cu MabThera. Proporția de pacienți cu valorile IgG sub LIN a fost de aproximativ 60% în grupul cu MabThera pentru perioada de tratament de 2 ani, în timp ce în grupul observațional a scăzut (36% după 2 ani).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Grupe speciale de pacienți - MabThera în monoterapie

Vârstnici (≥ 65 ani):

Incidența RA de toate gradele și a RA de grad 3/4 a fost similară la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani).

Pacienți cu masă tumorală mare:

Pacienții cu masă tumorală mare au avut o incidență mai mare a RA de grad 3/4 față de pacienții fără această formă a bolii (25,6% vs. 15,4%). Incidența RA de orice tip a fost similară în aceste două grupuri.

Repetarea tratamentului:

Procentul pacienților care au raportat RA cu mai multe cicluri de terapie cu MabThera a fost similar cu cel al pacienților care au raportat RA după expunerea inițială la terapie (RA orice grad și de grad 3/4).

Grupe speciale de pacienți – terapie asociată cu MabThera

Vârstnici (≥ 65 ani)

Incidența evenimentelor adverse la nivel sanguin și limfatic de gradul 3/4 a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții mai tineri (<65 ani), cu LLC netratată anterior sau cu recăderi/refractară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată în studiile clinice la om cu doze mai mari decât doza aprobată de MabThera forma farmaceutică intravenoasă. Cea mai mare doză intravenoasă de MabThera testată la om până în

prezent este de 5000 mg (2250 mg/m²), testată într-un studiu de creștere a dozei la pacienții cu leucemie limfocitară cronică. Nu au fost identificate semne suplimentare de siguranță. Pacienții care prezintă supradozaj trebuie să întrerupă imediat perfuzia și să fie atent monitorizați.

Unui număr de trei pacienți cu LNH din studiul clinic SABRINA (BO22334) tratați cu MabThera forma farmaceutică subcutanată, li s-a administrat, în mod accidental, forma farmaceutică subcutanată pe cale intravenoasă, până la o doză maximă de rituximab de 2780 mg, fără a avea vreun efect negativ. Pacienții care prezintă supradozaj sau eroare de medicație în cazul administrării MabThera, trebuie să fie atent monitorizați.

După punerea pe piață au fost raportate cinci cazuri de supradozaj cu MabThera. Trei dintre cazuri nu au raportat reacții adverse. Cele două evenimente adverse raportate au fost simptome asemănătoare gripei, la o doză de rituximab 1,8 g și insuficiență respiratorie letală, la o doză de rituximab 2 g.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, cod ATC: L01XC02.

MabThera forma farmaceutică subcutanată conține hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), o enzimă folosită la creșterea dispersiei și absorbției substanțelor administrate concomitent atunci când se administrează subcutanat.

Rituximab se leagă specific de antigenul transmembrantar, CD20, care este o fosfoproteină neglicozilată, situată pe limfocitele pre-B și B mature. Antigenul este prezent la > 95% din numărul total al limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

CD20 se găsește atât pe celulele B normale, cât și pe cele maligne, dar nu pe celulele stem hematopoietice, pe celulele pro-B, pe celulele plasmatiche normale sau pe alt tip de țesut normal. Acest antigen nu pătrunde în interior după legarea anticorpilor și nu se desprinde de pe suprafața celulară. CD20 nu circula în plasmă ca un antigen liber și, de aceea, nu intră în competiție pentru legarea anticorpilor.

Fragmentul Fab al rituximab se leagă de antigenul CD20 de pe limfocitele B și devine capabil să medieze distrugerea celulelor B pe calea domeniului Fc. Printre mecanismele posibile ale distrugerii celulare se numără citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) care rezultă din legarea C1q și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) mediată prin unul sau mai mulți receptori Fcy pe suprafața granulocitelor, macrofagelor și celulelor NK. De asemenea, s-a demonstrat că legarea rituximab la antigenul CD20 de pe suprafața limfocitelor B induce moartea celulară prin apoptoză.

Numărul celulelor B periferice a scăzut sub valoarea normală după administrarea primei doze de MabThera. La pacienții tratați pentru malignități hematologice, recuperarea celulelor B a început în decursul a 6 luni de tratament și în general a revenit la limite normale în decurs de 12 luni după terminarea tratamentului, deși la unii pacienți aceasta poate dura mai mult timp (până la un timp mediu de recuperare de 23 luni după tratamentul de inducție). La pacienții cu poliartrită reumatoidă, depleția imediată a celulelor B în sângele periferic a fost observată după două perfuzii a 1000 mg MabThera, administrate la un interval de 14 zile. Numărul celulelor B din sângele periferic începe să crească din săptămâna 24, iar repopularea cu celule B a fost observată la majoritatea pacienților din săptămâna 40, indiferent dacă MabThera a fost administrată ca monoterapie sau în combinație cu metotrexat.

Experiența clinică a MabThera forma farmaceutică cu administrare subcutanată în leucemia limfocitară cronică

Un studiu de fază Ib alcătuit din două părți, multicentric, randomizat, deschis, cu grupuri paralele (SAWYER BO25341) a fost realizat la pacienții cu LLC netratată anterior, pentru a investiga non-

inferioritatea profilului farmacocinetic, împreună cu eficacitatea și siguranța MabThera forma farmaceutică administrată subcutanat în asociere cu chimioterapia.

Obiectivul Părții 1 a fost selectarea unei doze de MabThera formă farmaceutică subcutanată care să determine valori serice ale C_{min} comparabile cu MabThera forma farmaceutică intravenoasă. Un total de 64 de pacienți cu LLC au fost înrolați în orice moment, anterior ciclului 5, în timpul tratamentului cu MabThera în asociere cu chimioterapie. Doza de 1600 mg de MabThera forma farmaceutică subcutanată a fost selectată pentru Partea 2 a studiului.

Obiectivul Părții 2 a fost să stabilească non-inferioritatea privind valorile C_{min} observate între doza selectată de MabThera forma farmaceutică subcutanată și doza de referință de MabThera forma farmaceutică intravenoasă.

Un total de 176 de pacienți cu LLC au fost randomizați în următoarele două grupe de tratament:

- MabThera administrat subcutanat (n= 88); ciclul 1 de MabThera 375 mg/m² administrat intravenos în asociere cu chimioterapie plus cicluri ulterioare (2-6) de MabThera 1600 mg administrat subcutanat în asociere cu chimioterapie.
- MabThera administrat intravenos (n= 88); ciclul 1 de MabThera 375 mg/m² administrat intravenos în asociere cu chimioterapie urmată de până la 5 cicluri de MabThera 500 mg/m² administrat intravenos în asociere cu chimioterapie.

Ratele de răspuns din analiza rezultatelor pentru cei 176 pacienți din partea 2 a studiului clinic SAWYER sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabel 2 Rezultatele de eficacitate în studiul clinic SAWYER (BO25341) (populație tip intenție de tratament)

		Partea 2 N = 176	
		Rituximab –formă farmaceutică cu administrare intravenoasă (n=88)	Rituximab – formă farmaceutică cu administrare subcutanată (n=88)
RRG ^a	Estimări	80,7% (n=71)	85,2% (n=75)
	Î 95%	[70,9%, 88,3%]	[76,1%, 91,9%]
RRC ^a	Estimări	31,8% (n=28)	27,3% (n=24)
	Î 95%	[22,3%, 42,6%]	[18,3%, 37,8%]
SFP ^b	Proporția cu eveniment SFP	42,0% (n=37)	34,1% (n=30)
	Î 95%	0,76 [0,47%, 1,23%]	

RRG – Rata de Răspuns Globală

RRC – Rata Răspunsului Complet

SFP – Supraviețuirea Fără Progresie (proporția cu eveniment, progresie/recidivă a bolii sau deces din orice cauză)

^a - la vizita de monitorizare la 3 luni (Partea 2)

^b - la momentul analizei finale (monitorizarea mediană de 53 luni)

În general, rezultatele confirmă că MabThera 1600 mg forma farmaceutică subcutanată are un profil beneficiu/risc comparabil cu cel al MabThera administrat intravenos în doză de 500 mg/m².

Imunogenitate

Datele provenite din programul de dezvoltare a MabThera forma farmaceutică subcutanată indică faptul că formarea de anticorpi anti-rituximab după administrarea subcutanată este comparabilă cu cea observată după administrarea intravenoasă. În studiul clinic SAWYER (BO25341) incidența anticorpilor anti-rituximab induși/intensificați de tratament a fost similară în cele două brațe de tratament; 15% în cazul administrării intravenoase comparativ cu 12% în cazul administrării subcutanate. Incidența anticorpilor anti-rHuPH20 induși/intensificați de tratament, determinată doar la pacienții din brațul cu administrare subcutanată, a fost de 12%. Niciunul dintre pacienții care a fost testat pozitiv pentru anticorpi anti-rHuPH20 nu a fost testat pozitiv pentru anticorpi de neutralizare.

Relevanța clinică a dezvoltării de anticorpi anti-rituximab sau anti-rHuPH20 după tratamentul cu MabThera forma farmaceutică subcutanată nu este cunoscută. Nu a existat niciun impact evident al prezenței anticorpilor anti-rituximab sau anti-rHuPH20 asupra siguranței, eficacității sau farmacocineticii MabThera.

Experiența clinică a MabThera sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă în LLC

În două studii clinice deschise, randomizate, un total de 817 de pacienți netratați anterior și 552 de pacienți cu LLC cu recăderi/refractoră au fost randomizați pentru a li se administra fie chimioterapie cu FC (fludarabină 25 mg/m², ciclofosamidă 250 mg/m², 1-3 zile) la fiecare 4 săptămâni, timp de 6 cicluri, fie MabThera în asociere cu FC (R-FC). MabThera a fost administrat în doză de 375 mg/m² în timpul primului ciclu, cu o zi înainte de administrarea chimioterapiei și în doză de 500 mg/m² în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament ulterior. Pacienții au fost excluși din studiul privind LLC cu recăderi/refractoră în cazul în care fuseseră tratați anterior cu anticorpi monoclonali sau în cazul în care aceștia au fost refractari (definit ca eșecul de a realiza o remisiune parțială pentru cel puțin 6 luni) la fludarabină sau la orice analog nucleozidic. Un total de 810 pacienți (403 R-FC, 407 FC) pentru studiul de primă linie (Tabelul 2a și Tabelul 2b) și de 552 de pacienți (276 R-FC, 276 FC) pentru studiul privind LLC cu recăderi/refractoră (Tabelul 3) au fost analizate în privința eficacității.

În studiul privind tratamentul de primă linie, după un timp median de observație de 48,1 luni, valoarea mediană a SFP a fost de 55 de luni în grupul R-FC și de 33 de luni în grupul FC ($p < 0,0001$, testul log-rank). Analiza supraviețuirii generale a indicat un beneficiu semnificativ al tratamentului R-FC comparativ cu chimioterapia cu FC administrată ca monoterapie ($p = 0,0319$, test log-rank) (Tabelul 2a). Beneficiul în ceea ce privește SFP a fost observat la majoritatea subgrupurilor de pacienți analizate în conformitate cu riscul de îmbolnăvire la momentul inițial (i.e. stadiile A-C Binet) (Tabelul 2b).

Tabel 2a Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice
Prezentare generală a rezultatelor eficacității în cazul MabThera plus FC
comparativ cu FC administrat în monoterapie – timp median de observație de
48,1 luni

Parametru de eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea riscului
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valoarea p (testul log-rank)	
Supraviețuire fără progresie (SFP)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Supraviețuire globală	NR	NR	0,0319	27%
Supraviețuire fără evenimente	31,3	51,8	<0,0001	44%
Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Rate ale RC	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Durata de răspuns*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Supraviețuire fără semne de boală (SFSB)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Timpul până la noul tratament	47,2	69,7	<0,0001	42%

Ratele de răspuns și ratele RC analizate folosind testul Chi-pătrat. NR: nerealizat; n.a.: nu se aplică;

*: se aplică numai pacienților care realizează un RC, nRP, RP

**: se aplică doar pacienților care realizează un RC

Tabel 2b Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice
Ratele de risc ale supraviețuirii fără progresie conform stadiului Binet (ITT) – timp
median de observație de 48,1 luni

Supraviețuire fără progresie (SFP)	Număr de pacienți		Rata de risc (ÎI 95%)	Valoare p (testul Wald, neajustat)
	FC	R-FC		
Stadiu A Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadiu B Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Stadiu C Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

ÎI: Interval de încredere

În studiul cu LLC cu recăderi/refractoră, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie (obiectiv primar) a fost de 30,6 luni în grupul R-FC și de 20,6 luni în grupul FC (p=0,0002, testul log-rank). Beneficiul în ceea ce privește SFP a fost observat în aproape toate subgrupurile de pacienți analizate conform riscului de îmbolnăvire la momentul inițial. O ușoară îmbunătățire, dar nesemnificativă, a supraviețuirii generale a fost raportată în brațul R-FC comparativ cu brațul FC.

Nu sunt date PK/clinice disponibile la pacienții cu o boală refractară sau cu recăderi.

Tabelul 3 Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu recăderi/refractare – prezentare generală a rezultatelor eficacității în cazul MabThera plus FC comparativ cu FC administrat în monoterapie (timp median de observație de 25,3 luni)

Parametru de eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea riscului
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Valoarea p (testul log-rank)	
Supraviețuire fără progresie (SFP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Supraviețuirea globală	51,9	NR	0,2874	17%
Supraviețuire fără evenimente	19,3	28,7	0,0002	36%
Rata de răspuns (RC, nRP sau RP)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Rate RC	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Durata de răspuns *	27,6	39,6	0,0252	31%
Supraviețuire fără semne de boală (SFSB)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Timp până la un nou tratament pentru LLC	34,2	NR	0,0024	35%

Ratele de răspuns și ratele RC analizate folosind testul Chi-pătrat.

*: se aplică numai pacienților care realizează un RC, nRP, RP NR: nerealizat n.a.: nu se aplică

** : se aplică numai pacienților care realizează un RC

Rezultatele din alte studii de suport care folosesc MabThera în asociere cu alte scheme de chimioterapie (inclusiv CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustină și cladribină) pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și/sau cu recăderi/refractară au demonstrat, de asemenea, rate de răspuns global cu beneficiu în termenii ratelor SFP, deși cu o toxicitate ușor mai crescută (în special mielotoxicitate). Aceste studii susțin utilizarea de MabThera fără nicio chimioterapie.

Date de la aproximativ 180 pacienți tratați anterior cu MabThera au demonstrat beneficiu clinic (inclusiv RC) și susțin repetarea tratamentului cu MabThera.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rituximab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu LLC. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

MabThera a fost administrat subcutanat în doză fixă de 1600 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de 5 cicluri, după primul ciclu de MabThera forma farmaceutică intravenoasă, la pacienții cu LLC netratată anterior, în asociere cu chimioterapie (fludarabină și ciclofosamidă (FC). C_{max} serică a MabThera la Ciclul 6 a fost mai scăzută în brațul cu administrare subcutanată față de cel cu administrare intravenoasă, cu valori ale mediei geometrice (CV%) de 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ și 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$ cu raportul mediei geometrice rezultat ($C_{max, s.c.}/C_{max, i.v.}$) din 0,719 (II 90%: 0,653, 0,792). Media geometrică a t_{max} în grupul cu MabThera administrat subcutanat a fost de aproximativ 3 zile în comparație cu t_{max} de la sfârșitul sau aproape de sfârșitul perfuziei pentru grupul cu MabThera administrat intravenos. Valorile mediei geometrice ale C_{min} (CV%) la Ciclul 5 (doza dinaintea

Ciclului 6) au fost mai mari în grupul cu MabThera administrat subcutanat decât în grupul cu MabThera administrat intravenos ; 97,5 (g/ml (42,6) comparativ cu 61,5 (g/ml (63,9), respectiv, cu un raport rezultat al mediei geometrice ajustate [Î 90%] din 1,53 [1,27-1,85]. În mod similar, valorile mediei geometrice ale ASC (CV%) în Ciclul 6 au fost mai mari în grupul cu administrare subcutanată decât în grupul cu administrare intravenoasă; 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{zi}/\text{ml}$ (34,2) comparativ cu 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{zi}/\text{ml}$ (32,8), respectiv cu un raport rezultat al mediei geometrice ajustate [Î 90%] din 1,10 [0,98-1,24]. Pe baza analizei popPK din studiul BO25341 (SAWYER), a fost estimată o biodisponibilitate absolută de 68,4%.

Distribuție/Eliminare

Timpul de înjumătățire estimat al Mabthera 1600 mg forma farmaceutică cu administrare subcutanată este de 30 de zile, clearance-ul estimat este 0,22 l/zi și volumul de distribuție al compartimentului central este 4,65 l.

Grupe speciale de pacienți

Așa cum este tipic pentru anticorpii monoclonali, parametrii PK ai rituximab au depins de dimensiunile corpului. Toți parametrii de clearance și volum au crescut cu aria suprafeței corporale. În plus, volumul central a fost puțin mai mic (9%) la femei decât la bărbați. Parametrii de absorbție ai formei farmaceutice cu administrare subcutanată au scăzut odată cu creșterea IMC. Simulările în anumite condiții care au sumarizat impactul tuturor dependențelor legate de dimensiunile corpului asupra expunerii rituximab au demonstrat că, în ciuda faptului că dozele fixe subcutanate conduc la diferențe mai mari ale expunerii (C_{\min} și $ASC\tau$) între pacienții cu dimensiuni ale corpului mici și mari comparativ cu dozele ajustate la greutatea corporală administrate intravenos, acestea permit menținerea valorilor C_{\min} și $ASC\tau$ pentru toate grupele de dimensiuni corporale la valori care nu sunt mai mici decât valorile obținute în urma administrării intravenoase, atingând astfel cel puțin aceeași saturație țintă ca pentru dozele administrate intravenos. Pentru pacienții cu greutatea corporală > 90 kg, valorile C_{\min} au fost aceleași în cazul schemelor de administrare intravenoasă și subcutanată. Pentru pacienții cu greutatea 60-90 kg și < 60 kg, valorile medii ale C_{\min} obținute în urma dozei administrate intravenos au fost cu aproximativ 16% și respectiv 34% mai mici comparativ cu schema de administrare subcutanată. În mod similar, pentru pacienții din tertila mare privind SC, valorile C_{\min} au fost aceleași pentru schemele de administrare intravenoasă și subcutanată. Pentru pacienții din tertilele medii și joase privind SC, valorile medii ale C_{\min} în urma dozei cu administrare intravenoasă au fost cu aproximativ 12% și 26% mai mici comparativ cu schema de administrare subcutanată.

Pe lângă dependența de dimensiunea corpului, clearance-ul dependent de timp a fost mai mare la pacienții cu dimensiunea tumorii mai mare la momentul inițial, care este în concordanță cu eliminarea mediată de către țintă. Clearance-ul dependent de timp mai mare la pacienții cu un grad de afectare mai mare al bolii mai mare ar conduce la o expunere inițială mai mică și un timp mai mare necesar pentru a realiza aceeași expunere ca în cazul pacienților cu un grad de afectare mai mic al bolii.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rituximab a demonstrat o specificitate accentuată pentru antigenul CD20 de pe celulele B. Studiile de toxicitate efectuate pe maimuțele cynomolgus nu au arătat alt efect decât depleția farmacologică așteptată a celulelor B în circulația periferică și în țesuturile limfatice.

Studiile de toxicitate, efectuate pe maimuțele cynomolgus, cu doze până la 100 mg/kg rituximab (tratament în zilele de gestație 20-50) au arătat că nu există toxicitate asupra fătului datorată rituximab. Totuși, depleția farmacologică a celulelor B dependentă de doză a fost observată în organele limfoide ale fătului, care a persistat în perioada post-natală și a fost asociată cu o scădere a nivelului IgG la nou-născuții afectați. Numărul celulelor B revine la normal la aceste animale, în decurs de 6 luni de la naștere și nu compromite reacția de imunizare.

Nu s-au efectuat teste standard pentru investigarea mutagenezei, deoarece asemenea teste nu sunt relevante pentru această moleculă. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al rituximab.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a determina efectele rituximab sau rHuPH20 asupra fertilității. În studiile de toxicitate generală la maimuțele cynomolgus nu au fost observate efecte negative asupra organelor de reproducere la masculi sau la femele. În plus, pentru rHuPH20 nu au fost observate efecte asupra calității spermei.

În studiile de dezvoltare embriofetală la șoareci, rHuPH20 a cauzat scăderea greutatei fetale și pierderea implantărilor la expuneri sistemice suficient de mari față de expunerea terapeutică la om. Nu există nici o dovadă de dismorfogeneză (de exemplu, efecte teratogene) care rezultă din expunerea sistemică la rHuPH20.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

α , α -trehaloză dihidrat

L-metionină

Polisorbat 80 (E433)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu au fost observate incompatibilități între MabThera forma farmaceutică subcutanată și materialul seringii polipropilenă sau policarbonat sau acele de transfer din oțel inoxidabil și acele de injecție și dopurile din polietilenă con Luer.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După prima deschidere

Odată transferată din flacon în seringă, soluția de MabThera forma farmaceutică subcutanată este stabilă din punct de vedere fizic și chimic timp de 48 de ore la 2°C – 8°C și pentru următoarele 8 ore la 30°C în lumină difuză.

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, pregătirea trebuie să aibă loc în condiții aseptice controlate și validate. Condițiile de păstrare din timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. Pentru condiții de păstrare ale medicamentului după deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I cu dop din cauciuc butilic cu sigiliu din aluminiu deasupra și capac flip-off din plastic albastru, care conține rituximab 1600 mg/13,4 ml.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

MabThera este disponibilă în flacoane sterile, fără conservanți, apirogene, de unică folosință. Pentru prepararea MabThera trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile. Pe flacon se găsește un autocolant detașabil, pe care sunt menționate concentrația, calea de administrare și indicația terapeutică. Înainte de utilizare, acest autocolant trebuie îndepărtat de pe flacon și lipit pe seringă. Următoarele puncte trebuie respectate cu strictețe în ceea ce privește utilizarea și eliminarea seringii și a altor obiecte sanitare ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie refolosite niciodată
- Puneți toate acele și seringile folosite într-un container pentru obiecte ascuțite (container de unică folosință rezistent la înțepături).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/067/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 iunie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 iunie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- **la cererea Agenției Europene a Medicamentului;**
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă **datele de** depunere a RPAS-ului coincid cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Indicații non-oncologice:

DAPP trebuie să se asigure că toți medicii care urmează să prescrie MabThera vor primi următoarele informații:

Informații despre medicament

Informații pentru medic

Informații pentru pacient

Cardul de atenționare a pacientului

Informațiile pentru medic despre MabThera trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Necesitatea unei supravegheri atente în timpul administrării, într-un spațiu în care sunt disponibile imediat facilități complete de resuscitare
- Necesitatea unui control, înainte de începerea tratamentului cu MabThera, pentru infecții, pentru imunosupresie, pentru medicație anterioară/curentă care afectează sistemul imunitar și pentru vaccinare recentă sau planificată
- Necesitatea de a monitoriza pacienții pentru infecții, în special LMP, în timpul și după tratamentul cu MabThera
- Informații detaliate privind riscul de apariție a LMP, necesitatea pentru diagnosticarea la timp a LMP și măsurile adecvate pentru a diagnostica LMP
- Necesitatea de a informa pacienții cu privire la riscul de infecții și LMP, inclusiv despre simptomele de care să fie conștienți și necesitatea de a contacta imediat medicul în cazul în care manifestă vreunul
- Necesitatea de a oferi pacienților Cardul de atenționare a pacientului la fiecare administrare a perfuziei

Informațiile pentru pacient despre MabThera trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informații detaliate privind riscul de infecții și LMP
- Informații cu privire la semnele și simptomele de infecții, în special LMP, și necesitatea de a contacta imediat medicul lor în cazul în care manifestă vreun simptom
- Importanța transmiterii acestor informații partenerului lui sau persoanei care îl îngrijește
- Informații cu privire la Cardul de atenționare a pacientului

Cardul de atenționare a pacientului pentru MabThera în indicații non-oncologice trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Necesitatea de a deține cardul în orice moment și de a-l arăta tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care îi tratează
- Atenționare cu privire la riscul de infecții și LMP, inclusiv simptomele
- Necesitatea ca pacienții să contacteze profesioniștii din domeniul sănătății în cazul în care apar simptome

Informațiile pentru medic, Informațiile pentru pacient și Cardul de atenționare a pacientului trebuie să fie aprobate de Autoritățile Naționale Competente înainte de a fi distribuite.

Forma farmaceutică subcutanată:

Toți profesioniștii din domeniul sănătății care administrează MabThera forma farmaceutică subcutanată vor primi un material educațional («ghidul step by step» și «cardul de comparație») pentru a reduce riscul de utilizare în afara mențiunilor de pe etichetă și de eroare a căii de administrare.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MabThera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține 10 mg/ml rituximab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, polisorbit 80, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.
Pentru informații suplimentare citiți prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
100 mg / 10 ml
2 flacoane a 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/067/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

MabThera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

rituximab

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Flacoane de 10 ml (10 mg/ml)

100 mg / 10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MabThera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține 10 mg/ml rituximab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, polisorbitat 80, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

Pentru informații suplimentare citiți prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

500 mg / 50 ml

1 flacon a 50 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/067/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

MabThera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

rituximab

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Flacon de 50 ml (10 mg/ml)

500 mg / 50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

TEXTUL CARDULUI DE ATENȚIONARE A PACIENTULUI PENTRU INDICAȚII NON-ONCOLOGICE

Cardul de Atenționare MabThera pentru pacienții cu afecțiuni non-oncologice

Pentru ce mi s-a oferit acest card?

Acest medicament vă poate face mai predispus la infecții. Acest card vă informează despre:

- Ce trebuie să știți înainte de a utiliza MabThera
- Care sunt semnele clinice ale unei infecții
- Ce trebuie să faceți în cazul în care credeți că ați putea avea o infecție.

Acesta include, de asemenea, numele dvs. iar pe spate numele și numărul de telefon al medicului.

Ce trebuie să fac cu acest card?

- Păstrați tot timpul acest card cu dumneavoastră – de exemplu, în geantă sau portofel
- Arătați acest card oricărui medic, asistentă medicală sau dentist care vă consultă – nu numai medicului specialist care v-a prescris MabThera.

Păstrați acest card cu dumneavoastră timp de 2 ani după ce vi s-a administrat ultima doză de MabThera. Aceasta deoarece reacțiile adverse pot să apară la câteva luni după ce ați terminat tratamentul.

Când nu trebuie să fiu tratat cu MabThera?

Nu trebuie să fiți tratat cu MabThera dacă aveți o infecție activă sau o problemă serioasă a sistemului imunitar.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați în prezent sau ați luat recent medicamente care vă pot afecta sistemul imunitar, acestea includ chimioterapicele.

Care sunt semnele de apariție ale unei infecții?

Fiți atenți la următoarele semne posibile ale infecției:

- Febră sau tuse tot timpul
- Pierdere în greutate
- Durere fără a să vă fi rănit
- Senzație generală de rău sau apatie

Ce altceva trebuie să știu?

Rar, MabThera poate cauza o infecție gravă la nivelul creierului, denumită “ Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă” sau LMP. Aceasta poate fi letală.

- Semnele LMP includ:
 - Confuzie, pierdere de memorie, probleme de gândire
 - Pierderea echilibrului sau dificultăți la mers sau vorbire
 - Scăderea puterii sau slăbiciune a unei anumite părți a corpului
 - Vedere încețoșată sau pierderea vederii.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți oricare dintre aceste simptome. De asemenea, trebuie să le spuneți despre tratamentul cu MabThera.

Unde pot găsi mai multe informații?

Vezi Prospectul MabThera pentru mai multe informații.

Data începerii tratamentului și detaliile de contact

Data celei mai recente perfuzii: _____

Data primei perfuzii: _____

Nume pacient: _____

Nume medic: _____

Detalii de contact medic: _____

Vă rugăm să vă asigurați că aveți cu dumneavoastră o listă cu toate medicamentele pe care le luați, la orice vizită la un profesionist în domeniul sănătății.

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta dacă aveți orice întrebări referitoare la informația din acest card.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți oricare dintre aceste simptome.
De asemenea, trebuie să le spuneți despre tratamentul cu MabThera.**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MabThera 1400 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată

rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține rituximab 1400 mg/11,7 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

α,α -trehaloză dihidrat

L-metionină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1400 mg/11,7 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/067/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

MabThera 1400 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată

rituximab

subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1400 mg/11,7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Informații ce vor apărea pe un autocolant detașabil

Lot

MabThera 1400 mg

rituximab

1400 mg/11,7 ml

s.c. pentru limfom non-Hodgkin

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MabThera 1600 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată

rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține rituximab 1600 mg/13,4 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

α,α -trehaloză dihidrat

L-metionină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1600 mg/13,4 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/067/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

MabThera 1600 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată

rituximab

subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1600 mg/13,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Informații care vor apărea pe un autocolant detașabil

Lot

MabThera 1600 mg

rituximab

1600 mg/13,4 ml

s.c. pentru leucemie limfocitară cronică

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

MabThera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă MabThera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă rituximab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este MabThera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MabThera
3. Cum să utilizați MabThera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MabThera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MabThera și pentru ce se utilizează

Ce este MabThera

MabThera conține substanța activă „rituximab”. Aceasta este un tip de proteină numită „anticorp monoclonal” care se atașează la suprafața unui anumit tip de celule albe ale sângelui denumite „limfocitele B”. Atunci când rituximab se atașează la suprafața acestor celule, celulele mor.

Pentru ce se utilizează MabThera

MabThera poate fi utilizată pentru tratamentul mai multor afecțiuni diferite la pacienții adulți și copii. Medicul dumneavoastră poate prescrie MabThera pentru:

a) Limfom non-Hodgkin

Acesta este o boală a țesutului limfatic (parte a sistemului imunitar) care afectează un tip de celule albe ale sângelui denumite limfocitele B.

La pacienții adulți, MabThera poate fi administrată singură sau împreună cu alte medicamente numite „chimioterapie”.

La pacienții adulți, la care tratamentul funcționează, MabThera poate fi utilizată ca tratament de întreținere pentru o perioadă de 2 ani după terminarea tratamentului inițial.

La pacienții copii și adolescenți, MabThera se administrează în asociere cu “chimioterapia”.

b) Leucemie limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie la adult. LLC afectează anumite limfocite, celulele B, care iau naștere din măduva osoasă și se dezvoltă în nodulii limfatici.

Pacienții cu LLC au prea multe limfocite anormale, care se acumulează în principal în măduva osoasă și sânge. Proliferarea acestor limfocite B anormale este cauza simptomelor pe care le puteți avea.

MabThera în asociere cu chimioterapie distruge aceste celule care sunt îndepărtate gradat din corp prin procesele biologice.

c) Poliartrită reumatoidă

MabThera este utilizată pentru tratamentul poliartritei reumatoide. Poliartrita reumatoidă este o boală a articulațiilor. Limfocitele B sunt implicate în apariția anumitor simptome pe care le aveți. MabThera se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la pacienții care au încercat deja alte

medicamente care fie au încetat să mai fie eficiente, fie nu au fost suficient de eficiente sau au produs reacții adverse. În mod obișnuit, MabThera se administrează împreună cu un alt medicament numit metotrexat.

MabThera încetinește afectarea articulațiilor dumneavoastră produsă de poliartrita reumatoidă și vă îmbunătățește capacitatea de a desfășura activitățile zilnice obișnuite.

Cele mai bune răspunsuri la tratamentul cu MabThera sunt observate la cei care sunt testați pozitiv la factorul reumatoid (RF) și/sau anticorpi îndreptați împotriva peptidelor citrullinate ciclic (anti-CCP). Ambele teste sunt de obicei pozitive în poliartrita reumatoidă și ajută la confirmarea diagnosticului.

d) Granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

MabThera, administrată în asociere cu glucocorticoizi, este utilizată pentru tratamentul pacienților adulți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mare având granulomatoză cu poliangeită (denumită granulomatoza Wegener) sau în poliangeită microscopică.

Granulomatoza cu poliangeită și poliangeita microscopică sunt două forme de inflamație a vaselor de sânge care afectează în principal plămâni și rinichii, dar pot afecta de asemenea și alte organe. Limfocitele B sunt implicate în cauza acestor afecțiuni.

e) Pemfigus vulgar

MabThera este indicată pentru tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar moderat până la sever. Pemfigusul vulgar este o afecțiune autoimună caracterizată prin apariția de vezicule dureroase pe piele și mucoasele cavității bucale, nazale, ale gâtului și organelor genitale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MabThera

Nu utilizați MabThera dacă:

- sunteți alergic la rituximab, la alte proteine care sunt asemănătoare cu rituximab, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- aveți în prezent o infecție activă severă
- aveți sistemul imunitar slăbit
- aveți insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată severă și aveți poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită, poliangeită microscopică sau pemfigus vulgar.

Nu utilizați MabThera dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza MabThera.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza MabThera dacă:

- dumneavoastră ați avut vreodată sau este posibil să aveți acum hepatită. Aceasta deoarece, în unele cazuri MabThera poate determina hepatita B să redevină activă care, în cazuri foarte rare, ar putea fi letală. Pacienții care au avut vreodată hepatită B vor fi examinați cu atenție de către medicul lor pentru a identifica semnele acestei infecții.
- dacă ați avut vreodată probleme la inimă (de exemplu angină, palpitații sau insuficiență cardiacă) sau probleme respiratorii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza MabThera. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să ia măsuri speciale de îngrijire pentru dumneavoastră în timpul tratamentului cu MabThera.

De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat, inclusiv vaccinurile necesare pentru călătoria în alte țări. Unele vaccinuri nu trebuie administrate în același timp cu MabThera sau în lunile de după tratamentul cu MabThera. Medicul dumneavoastră va verifica dacă trebuie să faceți vreun vaccin înainte de administrarea MabThera.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită, poliangeită microscopică sau pemfigus vulgar

- dacă dumneavoastră credeți că ați putea avea o infecție, chiar una ușoară ca o răceală. Celulele afectate de MabThera ajută în lupta împotriva infecției și trebuie să așteptați până la vindecarea infecției, înainte de administrarea MabThera. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă în trecut ați avut multe infecții sau aveți infecții severe.

Copii și adolescenți

Limfom non-Hodgkin

MabThera poate fi utilizată pentru tratamentul copiilor și adolescenților, având vârsta de 6 luni sau mai mare, cu limfom non-Hodgkin, limfom difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, specific (DLBCL), limfom Burkitt (BL)/leucemia Burkitt (leucemia acută cu celule B mature) (BAL) sau limfom asemănător limfomului Burkitt (BLL).

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani.

Granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

MabThera poate fi utilizat pentru tratamentul copiilor și adolescenților în vârstă de 2 ani și peste, având granulomatoză cu poliangeită (anterior denumită granulomatoză Wegener) sau poliangeită microscopică. Nu există multe informații despre utilizarea MabThera la copiii și adolescenții cu alte afecțiuni.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani.

MabThera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante. Aceasta deoarece MabThera poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează MabThera.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente pentru tensiune arterială crescută. Vi se poate cere să nu luați aceste medicamente cu 12 ore înainte de a vi se administra MabThera. Aceasta deoarece la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale în timp ce li se administrează MabThera.
- dacă ați luat vreodată medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt medicamentele chimioterapice sau medicamentele imunosupresoare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra MabThera.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta deoarece MabThera poate traversa placentă și poate afecta copilul dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră puteți rămâne gravidă, dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu MabThera. Dumneavoastră trebuie, de asemenea, să continuați cu acestea timp de 12 luni după ultima administrare de MabThera.

MabThera trece în laptele matern în cantități mici. Deoarece efectele pe termen lung asupra sugarilor alăptați nu este cunoscută, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu MabThera și o perioadă de 12 luni după tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă MabThera afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

MabThera conține sodiu

Acest medicament conține 52,6 mg de sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare flacon de 10 ml și 263,2 mg de sodiu în fiecare flacon de 50 ml.

Acesta este echivalent cu 2,6% (pentru flaconul de 10 ml) și 13,2% (pentru flaconul de 50 ml) din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum să utilizați MabThera

Cum vi se administrează

MabThera vă va fi administrată de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea acestui tratament. Ei vă vor supraveghea atent în timp ce vi se administrează acest medicament.

Aceasta pentru cazul în care apar reacții adverse.

Vi se va administra întotdeauna MabThera ca perfuzie (se administrează direct în venă).

Medicamente care se administrează de fiecare dată înainte de MabThera

Înainte de a vi se administra MabThera, vi se vor administra alte medicamente (pre-medicație) pentru a preveni sau a reduce reacțiile adverse posibile.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

a) Dacă sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin

- *Dacă vi se administrează numai MabThera*
MabThera vi se va administra o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Sunt posibile repetări ale curelor de tratament cu MabThera.
- *Dacă vi se administrează MabThera cu chimioterapie*
MabThera vi se va administra în aceeași zi cu chimioterapia. Aceasta se administrează de obicei la fiecare 3 săptămâni până la de 8 ori.
- *Dacă răspundeți bine la tratament, se poate să vi se administreze MabThera ca tratament de întreținere la fiecare 2 sau 3 luni pentru o perioadă de doi ani. Medicul dumneavoastră poate modifica acest lucru, în funcție de modul în care răspundeți la acest medicament.*
- *Dacă aveți mai puțin de 18 ani, vi se va administra MabThera în asociere cu chimioterapia. Vi se va administra MabThera până la de 6 ori, o perioadă cuprinsă între 3,5 – 5,5 luni.*

b) Dacă sunteți tratat pentru leucemie limfocitară cronică

Când sunteți tratat cu MabThera în asociere cu chimioterapie, perfuziile de MabThera vi se vor administra în ziua 0 a ciclului 1 și apoi în ziua 1 a fiecărui ciclu, pentru 6 cicluri în total. Fiecare ciclu are o durată de 28 zile. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia de MabThera. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze în același timp tratament de suport.

c) Dacă sunteți tratat pentru poliartrită reumatoidă

Fiecare cură de tratament este constituită din două perfuzii distincte, administrate la interval de 2 săptămâni. Sunt posibile repetări ale curelor de tratament cu MabThera. În funcție de semnele și simptomele bolii, medicul dumneavoastră va decide când mai trebuie să primiți MabThera. Poate fi vorba de luni de zile.

d) Dacă sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

Tratamentul cu MabThera este constituit din patru perfuzii distincte administrate la intervale de câte o săptămână. Corticoizii vor fi administrați de obicei prin injecție înainte de a începe tratamentul cu

MabThera. Corticoizii administrați pe cale orală pot fi recomandați de către medicul dumneavoastră în orice moment, pentru a trata afecțiunea dumneavoastră.

Dacă aveți vârsta de 18 ani sau mai mare și răspundeți bine la tratament, vi se poate administra MabThera ca tratament de întreținere. Acesta va fi administrat sub forma a 2 perfuzii separate la interval de 2 săptămâni una de cealaltă, ulterior fiind administrată câte 1 perfuzie la intervale de 6 luni timp de cel puțin 2 ani. Medicul dumneavoastră poate decide să vă trateze cu MabThera pe o perioadă mai îndelungată (timp de până la 5 ani), în funcție de modul în care răspundeți la medicament.

e) Dacă sunteți tratat pentru pemfigus vulgar

Fiecare cură de tratament constă în două perfuzii separate administrate la interval de 2 săptămâni.

Dacă răspundeți bine la tratament, vi se poate administra MabThera ca tratament de întreținere.

Aceasta va fi administrată la interval de 1 an și 18 luni după tratamentul inițial și apoi la fiecare 6 luni, așa cum este necesar sau medicul dumneavoastră poate schimba intervalul de administrare în funcție de modul în care răspundeți la medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Marea majoritate a reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate, dar unele pot fi grave și necesită tratament. Rar, câteva dintre aceste reacții s-au finalizat cu deces.

Reacții legate de perfuzie

În timpul perfuziei sau în decurs de 24 ore după, pot apărea febră, frisoane și tremurături. Mai puțin frecvent, unii pacienți pot prezenta durere la locul perfuziei, vezicule, mâncărimi ale pielii, stare de rău (greață), oboseală, durere de cap, dificultăți de respirație, tensiune arterială mare, respirație șuierătoare, disconfort la nivelul gâtului, umflarea limbii și a gâtului, rinoree sau mâncărimi ale nasului, vărsături, înroșirea feței sau palpitații, infarct miocardic sau număr scăzut de trombocite. Dacă aveți o boală cardiacă sau angină pectorală, aceste reacții se pot agrava. **Vă rugăm să sunați imediat persoanei care vă administrează perfuzia** dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați oricare dintre aceste simptome, deoarece poate fi necesară reducerea vitezei de perfuzare sau oprirea perfuziei. Puteți avea nevoie de tratament suplimentar, cum ar fi antihistaminice sau paracetamol. Când simptomele dispar sau se ameliorează, se poate continua administrarea perfuziei. Este mai puțin probabil ca aceste reacții să apară după a doua perfuzie. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu MabThera dacă aceste reacții sunt grave.

Infecții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați semne ale unei infecții care includ:

- febră, tuse, dureri în gât, durere arzătoare la urinare, sau vă simțiți slăbit sau aveți o stare generală de rău
- pierdere de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere de vedere – acestea pot fi cauzate de o infecție gravă la nivelul creierului care, foarte rar, a fost letală (Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă sau LMP).

În timpul tratamentului cu MabThera puteți face infecții mult mai ușor.

Acestea sunt adesea răceli, dar au existat cazuri de pneumonie sau infecții urinare. Acestea sunt enumerate mai jos sub „Alte reacții adverse”.

Dacă sunteți tratat pentru poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită, poliangeită microscopică sau pemfigus vulgar, veți găsi de asemenea aceste informații în Cardul de Atenționare a pacientului pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră. Este important ca dumneavoastră să

păstrați acest card de atenționare și să îl arătați partenerului sau persoanei care are grijă de dumneavoastră.

Afecțiuni ale pielii

Foarte rar, pot să apară afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.**

Alte reacții adverse includ:

a) Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin sau leucemie limfocitară cronică

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- infecții bacteriene sau virale, bronșite
- scăderea numărului de celule albe din sânge cu sau fără febră sau scăderea numărului de celule din sânge numite „trombocite”
- senzație de rău (greață)
- porțiuni ale scalpului cu alopecie, frisoane, durere de cap
- imunitate mai scăzută – din cauza valorilor scăzute ale anticorpilor din sânge numiți „imunoglobulinele” (IgG), care ajută la protejerea împotriva infecției.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- infecții ale sângelui (sepsis), pneumonie, Herpes zoster, răceală, infecții ale canalului bronhial, infecții fungice, infecții de origine necunoscută, inflamare a sinusurilor, hepatita B
- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), număr scăzut al tuturor celulelor din sânge
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- nivel crescut de zahăr în sânge, pierdere în greutate, umflare a feței și corpului, valori crescute ale enzimei „LDH” din sânge, valori scăzute ale calciului din sânge
- senzații anormale la nivelul pielii – cum sunt amorțeală, furnicături, înțepături, arsuri, o senzație de frison la nivelul pielii, scădere a simțului tactil
- sentiment de neliniște, dificultăți la adormire
- înroșire accentuată a feței și a altor zone ale pielii ca urmare a dilatării vaselor de sânge
- senzație de amețelă sau anxietate
- creștere a producției de lacrimi, afecțiuni la nivelul canalului lacrimal, inflamare a ochiului (conjunctivită)
- sunete în urechi, durere la nivelul urechii
- afecțiuni ale inimii – cum sunt infarct miocardic, ritm neregulat sau rapid al inimii
- tensiune arterială crescută sau scăzută (o scădere a tensiunii arteriale în special în poziția de stat în picioare)
- contractura musculaturii la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare (bronhospasm), inflamație, iritație la nivelul plămânilor, gâtului sau sinusurilor, dificultăți la respirație, nas care curge
- stare de rău (vărsături), diaree, durere de stomac, iritație sau ulcerare la nivelul gâtului și gurii, dificultăți la înghițire, constipație, indigestie
- tulburări de alimentație, alimentație insuficientă care duce la pierdere în greutate
- urticarie, transpirație crescută, transpirații nocturne
- probleme musculare – cum sunt musculatură încordată, dureri articulare sau musculare, dureri de spate și cervicale
- durere la nivelul tumorii
- disconfort general sau stare de neliniște sau de oboseală, tremurături, sindrom gripal
- disfuncție multiplă de organ.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- probleme de coagulare a sângelui, scădere a producției de celule roșii din sânge și creștere a distrugerii celulelor roșii din sânge (anemie hemolitică aplastică), umflare sau mărire a nodurilor limfatici
- scădere a dispoziției și pierdere a interesului sau plăcerii în activități obișnuite, nervozitate
- modificări ale gustului – cum sunt schimbări în modul în care se simte gustul
- probleme ale inimii – cum sunt ritm al inimii scăzut sau dureri în piept (angină)
- astm, cantitate prea mică de oxigen care ajunge la organele corpului
- umflare la nivelul stomacului.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- creștere temporară a cantității anumitor tipuri de anticorpi în sânge (numiți imunoglobuline – IgM), tulburări chimice în sânge cauzate de descompunerea celulelor canceroase moarte
- afectare a nervilor de la nivelul brațelor și picioarelor, paralizie a feței
- insuficiență cardiacă
- inflamare a vaselor de sânge, inclusiv cele care determină simptome la nivelul pielii
- insuficiență respiratorie
- deteriorare a peretelui intestinal (perforare)
- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra
- insuficiență renală
- pierdere severă a vederii (semn de leziuni ale nervilor la nivelul creierului).

Cu frecvență necunoscută (nu se cunoaște cât de des se întâmplă să apară aceste reacții adverse):

- o scădere întârziată a numărului celulelor albe din sânge
- număr redus de trombocite doar după perfuzie – acesta poate fi reversibil dar, în cazuri rare, poate fi letal
- pierdere a auzului, pierdere a altor simțuri.

Copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin:

În general, reacțiile adverse la copiii și adolescenții cu limfom non-Hodgkin sunt similare cu cele de la adulții cu limfom non-Hodgkin sau leucemie limfocitară cronică. Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost febra asociată cu un nivel scăzut al celulelor albe din sânge (neutrofile), inflamație sau ulceratii în mucoasa bucală și reacții alergice (hipersensibilitate).

b) Dacă sunteți tratat pentru poliartrită reumatoidă

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Infecții precum pneumonie (bacteriene)
- Durere la urinare (infecție a tractului urinar)
- Reacții alergice care apar cel mai probabil în timpul unei perfuzii, dar pot apărea până la 24 ore după perfuzie
- Modificări ale tensiunii arteriale, greață, erupție cutanată tranzitorie, febră, mâncărime, rinoree sau nas înfundat și strănut, tremurături, bătăi rapide ale inimii și oboseală
- Durere de cap
- Modificări ale rezultatelor testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ o scădere a cantității unor proteine specifice din sânge (imunoglobuline) care ajută la protejarea împotriva infecțiilor.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Infecții precum inflamarea canalului bronhial (bronșită)
- Senzație de plenitudine sau o durere care pulsează în spatele nasului, obrazilor și ochilor (sinuzită), durere abdominală, vomă și diaree, probleme de respirație
- Infecție fungică la nivelul piciorului (piciorul atletului)
- Valori crescute ale colesterolului în sânge

- Senzații anormale la nivelul pielii, precum amorțeală, furnicături, înțepături sau arsuri, sciatică, migrenă, amețeală
- Căderea părului
- Anxietate, depresie
- Indigestie, diaree, reflux acid, iritație și/sau ulcerare ale gâtului și gurii
- Durere de burtă, spate, mușchi și/sau articulații

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- Retenție de lichide în exces la nivelul feței și corpului
- Inflamație, iritație și/sau senzație de constricție a plămânilor și gâtului, tuse
- Reacții la nivelul pielii incluzând urticarie, mâncărime și erupție cutanată tranzitorie
- Reacții alergice incluzând respirație șuierătoare sau scurtarea respirației, umflarea feței și limbii, colaps

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- Un complex de simptome care apar în decurs de câteva săptămâni după o perfuzie cu MabThera, incluzând reacții similare alergiei precum erupție cutanată tranzitorie, mâncărime, durere articulară, umflarea glandelor limfatice și febră
- Afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra.

Alte reacții adverse raportate rar cauzate de MabThera includ un număr scăzut al celulelor albe din sânge (neutrofile) care ajută în lupta împotriva infecțiilor. Unele infecții pot fi severe (vă rugăm să vedeți informațiile despre **Infecții** de la acest punct).

c) Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- infecții, cum sunt infecții pulmonare, infecții ale tractului urinar (dureri la urinare), răceli și infecții herpetice
- reacții alergice, care apar cel mai probabil în timpul administrării unei perfuzii, dar pot apărea până la 24 de ore de la administrarea perfuziei
- diaree
- tuse sau dificultăți de respirație
- sângerări din nas
- tensiune arterială mare
- dureri articulare sau de spate
- spasme musculare sau tremurături
- senzație de amețeală
- tremor (tremurături, deseori ale mâinilor)
- tulburări ale somnului (insomnie)
- umflare a mâinilor sau gleznelor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- indigestie
- constipație
- erupții trecătoare pe piele, inclusiv acnee sau pete
- înroșire a feței sau roșeață a pielii
- febră
- nas înfundat sau care curge
- mușchi încordați sau dureroși
- dureri musculare sau la nivelul mâinilor sau picioarelor
- număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)

- număr scăzut de trombocite în sânge
- o creștere a cantității de potasiu din sânge
- schimbări în ritmul de bătaie al inimii, sau inima bate mai repede decât în mod normal

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra.
- reapariția unei infecții anterioare cu hepatita B

Copiii și adolescenții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

În general, efectele secundare la copiii și adolescenții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică au fost similare cu cele observate la adulții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică. Cele mai frecvente efecte secundare observate au fost infecțiile, reacțiile alergice și starea de rău (greață).

d) Dacă sunteți tratat(ă) pentru pemfigus vulgar

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții alergice care pot apărea, cel mai adesea, pe durata perfuziei, dar și în decurs de până la 24 de ore după perfuzie
- durere de cap
- infecții cum sunt infecțiile toracice
- depresie persistentă
- căderea părului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții cum sunt răceala, infecții cu virus herpetic, infecții oculare, afte bucale și infecții ale tractului urinar (dureri la urinare)
- tulburări de dispoziție precum iritabilitate și depresie
- afecțiuni ale pielii precum prurit, urticarie și noduli benigni
- senzație de oboseală sau amețală
- febră
- dureri articulare sau de spate
- durere abdominală
- durere musculară
- ritm mai rapid al bătailor inimii decât în mod normal

MabThera poate, de asemenea provoca modificări în rezultatele testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează MabThera cu alte medicamente, o parte din reacțiile adverse care apar se pot datora celorlalte medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MabThera

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Păstrați flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MabThera

- Substanța activă din MabThera se numește rituximab.
Flaconul de 10 ml conține rituximab 100 mg (10 mg/ml).
Flaconul de 50 ml conține rituximab 500 mg (10 mg/ml).
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, polisorbit 80, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată MabThera și conținutul ambalajului

MabThera este o soluție limpede, incoloră, disponibilă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Flacon de 10 ml - cutii cu 2 flacoane

Flacon de 50 ml - cutie cu 1 flacon

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului.

Prospect: Informații pentru pacient

MabThera 1400 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată rituximab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este MabThera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MabThera
3. Cum să utilizați MabThera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MabThera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MabThera și pentru ce se utilizează

Ce este MabThera

MabThera conține substanța activă „rituximab”. Aceasta este un tip de proteină numită „anticorp monoclonal” care se atașează la suprafața unui anumit tip de celule albe ale sângelui denumite „limfocitele B”. Atunci când rituximab se atașează la suprafața acestor celule, celulele mor. MabThera este disponibilă ca medicament perfuzabil (numit MabThera 100 mg sau MabThera 500 mg, concentrat pentru soluție perfuzabilă) și ca medicament pentru injecție sub piele (numit MabThera 1400 mg sau MabThera 1600 mg, soluție injectabilă pentru administrare subcutanată).

Pentru ce se utilizează MabThera

MabThera 1400 mg se utilizează pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin la pacienții adulți.

- Acesta este o boală a țesutului limfatic (parte a sistemului imunitar) care afectează un tip de celule albe ale sângelui denumite limfocitele B.

MabThera 1400 mg poate fi administrată singură sau împreună cu alte medicamente numite „chimioterapie”.

La începutul tratamentului vi se va administra întotdeauna MabThera prin perfuzie (perfuzie intravenoasă).

După aceasta, vi se va administra MabThera prin injecție sub piele. Medicul dumneavoastră va decide când veți începe injecțiile cu MabThera.

La pacienții la care tratamentul funcționează, MabThera poate fi utilizată ca tratament de întreținere pentru o perioadă de 2 ani după terminarea tratamentului inițial.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MabThera

Nu utilizați MabThera dacă:

- sunteți alergic la rituximab, la alte proteine care sunt asemănătoare cu rituximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- sunteți alergic la hialuronidază (o enzimă care ajută la creșterea absorbției substanței active injectate)
- aveți în prezent o infecție activă severă
- aveți sistemul imunitar slăbit.

Nu utilizați MabThera dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza MabThera.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza MabThera dacă:

- dumneavoastră ați avut vreodată sau este posibil să aveți acum hepatită. Aceasta deoarece, în unele cazuri MabThera poate determina hepatita B să redevină activă care, în cazuri foarte rare, ar putea fi letală. Pacienții care au avut vreodată hepatită B vor fi examinați cu atenție de către medicul lor pentru a identifica semnele acestei infecții.
- dacă ați avut vreodată probleme la inimă (de exemplu angină, palpitații sau insuficiență cardiacă) sau probleme respiratorii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza MabThera. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să ia măsuri speciale de îngrijire pentru dumneavoastră în timpul tratamentului cu MabThera.

De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat, inclusiv vaccinurile necesare pentru călătoria în alte țări. Unele vaccinuri nu trebuie administrate în același timp cu MabThera sau în lunile de după tratamentul cu MabThera. Medicul dumneavoastră va verifica dacă trebuie să faceți vreun vaccin înainte de administrarea MabThera.

Copii și adolescenți

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu există multe informații cu privire la utilizarea MabThera la copii și adolescenți.

MabThera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante. Aceasta deoarece MabThera poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează MabThera.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente pentru tensiune arterială crescută. Vi se poate cere să nu luați aceste medicamente cu 12 ore înainte de a vi se administra MabThera. Aceasta deoarece la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale în timp ce li se administrează MabThera
- dacă ați luat vreodată medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt medicamentele chimioterapice sau medicamentele imunosupresoare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra MabThera.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta deoarece MabThera poate traversa placenta și poate afecta copilul dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră puteți rămâne gravidă, dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu MabThera. Dumneavoastră trebuie, de asemenea, să continuați cu acestea timp de 12 luni după ultima administrare de MabThera.

MabThera trece în laptele matern în cantități mici. Deoarece efectele pe termen lung asupra sugarilor alăptați nu este cunoscută, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu MabThera și o perioadă de 12 luni după tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă MabThera afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

MabThera conține sodiu

MabThera 1400 mg conține sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) mai puțin de 1 mmol per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați MabThera

Cum vi se administrează

MabThera vă va fi administrată de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea acestui tratament. Ei vă vor supraveghea atent în timp ce vi se administrează acest medicament. Aceasta pentru cazul în care apar reacții adverse.

La începutul tratamentului dumneavoastră vi se va administra întotdeauna MabThera ca perfuzie (se administrează direct în venă).

După aceasta, vi se va administra MabThera sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată) timp de aproximativ 5 minute. Pe flacon se găsește un autocolant detașabil pe care este menționat numele medicamentului. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor lipi autocolantul pe seringă, înainte de administrarea injecției.

Medicul dumneavoastră va decide când veți începe injecțiile cu MabThera.

Când este injectată sub piele, aceasta se administrează în zona stomacului, nu în alte părți ale corpului și nu în zone ale stomacului în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită sau unde există alunițe sau cicatrici.

Medicamente care se administrează de fiecare dată înainte de MabThera

Înainte de a vi se administra MabThera, vi se vor administra alte medicamente (pre-medicație) pentru a preveni sau a reduce reacțiile adverse posibile.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

- MabThera vi se va administra în aceeași zi cu chimioterapia. Aceasta se administrează de obicei la fiecare 3 săptămâni până la de 8 ori.
- Dacă răspundeți bine la tratament, se poate să vi se administreze MabThera ca tratament de întreținere la fiecare 2 sau 3 luni pentru o perioadă de doi ani.

Medicul dumneavoastră poate modifica acest lucru, în funcție de modul în care răspundeți la acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate, dar unele pot fi grave și necesită tratament. Rar, câteva dintre aceste reacții s-au finalizat cu deces.

Reacții la locul de injectare al medicamentului

Mulți pacienți manifestă unele reacții adverse la locul în care este injectată MabThera. Acestea includ: durere, inflamație, învinețire, sângerare, înroșire a pielii, mâncărime și erupții cutanate.

Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu MabThera dacă aceste reacții sunt grave.

Infecții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- febră, tuse, dureri în gât, durere arzătoare la urinare, sau vă simțiți slăbit sau aveți o stare generală de rău
- pierdere de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere de vedere – acestea pot fi cauzate de o infecție gravă la nivelul creierului care, foarte rar, a fost letală (Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă sau LMP).

În timpul tratamentului cu MabThera puteți face infecții mult mai ușor. Acestea sunt adesea răceli, dar au existat cazuri de pneumonie sau infecții urinare. Acestea sunt enumerate mai jos sub „Alte reacții adverse”.

Alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- infecții bacteriene sau virale, bronșite
- scăderea numărului de celule albe din sânge cu sau fără febră sau scăderea numărului de celule din sânge numite „trombocite”
- senzație de rău (greață)
- porțiuni ale scalpului cu alopecie, frisoane, durere de cap
- imunitate mai scăzută – din cauza valorilor scăzute ale anticorpilor din sânge numiți „imunoglobulinele” (IgG), care ajută la protejerea împotriva infecției.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- infecții ale sângelui (sepsis), pneumonie, Herpes zoster, răceală, infecții ale canalului bronhial, infecții fungice, infecții de origine necunoscută, inflamare a sinusurilor, hepatita B
- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), număr scăzut al tuturor celulelor din sânge
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- nivel crescut de zahăr în sânge, pierdere în greutate, umflare a feței și corpului, valori crescute ale enzimei „LDH” din sânge, valori scăzute ale calciului din sânge
- senzații anormale la nivelul pielii – cum sunt amorțeală, furnicături, înțepături, arsuri, o senzație de frison la nivelul pielii, scădere a simțului tactil
- sentiment de neliniște, dificultăți la adormire
- înroșire accentuată a feței și a altor zone ale pielii ca urmare a dilatării vaselor de sânge
- senzație de amețelă sau anxietate
- creștere a producției de lacrimi, afecțiuni la nivelul canalului lacrimal, inflamare a ochiului (conjunctivită)
- sunete în urechi, durere la nivelul urechii
- afecțiuni ale inimii – cum sunt infarct miocardic, ritm neregulat sau rapid al inimii
- tensiune arterială crescută sau scăzută (o scădere a tensiunii arteriale în special în poziția de stat în picioare)

- contractura musculaturii la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare (bronhospasm), inflamație, iritație la nivelul plămânilor, gâtului sau sinusurilor, dificultăți la respirație, nas care curge
- stare de rău (vărsături), diaree, durere de stomac, iritație sau ulceratie la nivelul gâtului și gurii, dificultăți la înghițire, constipație, indigestie
- tulburări de alimentație, alimentație insuficientă care duce la pierdere în greutate
- urticarie, transpirație crescută, transpirații nocturne
- probleme musculare – cum sunt musculatură încordată, dureri articulare sau musculare, dureri de spate și cervicale
- durere la nivelul tumorii
- disconfort general sau stare de neliniște sau de oboseală, tremurături, sindrom gripal
- disfuncție multiplă de organ

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- probleme de coagulare a sângelui, scădere a producției de celule roșii din sânge și creștere a distrugerii celulelor roșii din sânge (anemie hemolitică aplastică), umflare sau mărire a nodulilor limfatici
- scădere a dispoziției și pierdere a interesului sau plăcerii în activități obișnuite, nervozitate
- modificări ale gustului – cum sunt schimbări în modul în care se simte gustul
- probleme ale inimii – cum sunt ritm al inimii scăzut sau dureri în piept (angină)
- astm, cantitate prea mică de oxigen care ajunge la organele corpului
- umflare la nivelul stomacului.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- creștere temporară a cantității anumitor tipuri de anticorpi în sânge (numiți imunoglobuline – IgM), tulburări chimice în sânge cauzate de descompunerea celulelor canceroase moarte
- afectare a nervilor de la nivelul brațelor și picioarelor, paralizie a feței
- insuficiență cardiacă
- inflamare a vaselor de sânge, inclusiv cele care determină simptome la nivelul pielii
- insuficiență respiratorie
- deteriorare a peretelui intestinal (perforare)
- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule care pot pune viața în pericol
- insuficiență renală
- pierdere severă a vederii (semn de leziuni ale nervilor la nivelul creierului).

Cu frecvență necunoscută (nu se cunoaște cât de des se întâmplă să apară aceste reacții adverse):

- o scădere întârziată a numărului celulelor albe din sânge
- număr redus de trombocite doar după perfuzie – acesta poate fi reversibil dar, în cazuri rare, poate fi letal
- pierdere a auzului, pierdere a altor simțuri.

MabThera poate, de asemenea, cauza modificări ale rezultatelor testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează MabThera în asociere cu alte medicamente, o parte din reacțiile adverse care apar se pot datora celorlalte medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MabThera

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MabThera 1400 mg soluție injectabilă

- Substanța activă se numește rituximab. Fiecare flacon conține rituximab 1400 mg/11,7 ml. Fiecare ml conține 120 mg de rituximab.
- Celelalte componente sunt hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, α,α -trehaloză dihidrat, L-metionină, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată MabThera 1400 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată și conținutul ambalajului

MabThera este un lichid incolor până la gălbui, limpede până la opalescent, pregătit pentru utilizare, furnizat ca soluție injectabilă pentru administrare subcutanată într-un flacon din sticlă incoloră cu un dop din cauciuc butilic cu sigiliu din aluminiu deasupra și un capac flip-off din plastic roz.

Fiecare flacon conține rituximab 1400 mg/11,7 ml. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului.

Prospect: Informații pentru pacient

MabThera 1600 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată rituximab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este MabThera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MabThera
3. Cum să utilizați MabThera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MabThera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MabThera și pentru ce se utilizează

Ce este MabThera

MabThera conține substanța activă „rituximab”. Aceasta este un tip de proteină numită „anticorp monoclonal” care se atașează la suprafața unui anumit tip de celule albe ale sângelui denumite „limfocitele B”. Atunci când rituximab se atașează la suprafața acestor celule, celulele mor. MabThera este disponibilă ca medicament perfuzabil (numit MabThera 100 mg sau MabThera 500 mg, concentrat pentru soluție perfuzabilă) și ca medicament pentru injecție sub piele: numit MabThera 1400 mg sau MabThera 1600 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată.

Pentru ce se utilizează MabThera

MabThera 1600 mg se utilizează pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice la pacienții adulți.

- Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie la adulți. LLC afectează un tip de celule albe denumite limfocite B, care sunt produse în măduva osoasă și se dezvoltă în nodulii limfatici. Pacienții cu LLC au prea multe limfocite anormale, care se acumulează în principal în măduva osoasă și sânge. Proliferarea acestor limfocite B anormale este cauza simptomelor pe care le puteți avea.
MabThera administrat în asociere cu chimioterapie distruge aceste celule, care sunt îndepărtate treptat din organism prin procese biologice.

MabThera 1600 mg vi se va administra împreună cu alte medicamente numite „chimioterapie”. La începutul tratamentului vi se va administra întotdeauna MabThera prin perfuzie (perfuzie intravenoasă).

După aceasta, vi se va administra MabThera prin injecție sub piele. Medicul dumneavoastră va decide când veți începe administrarea injecțiilor cu MabThera.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MabThera

Nu utilizați MabThera dacă:

- sunteți alergic la rituximab, la alte proteine care sunt asemănătoare cu rituximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- sunteți alergic la hialuronidază (o enzimă care ajută la creșterea absorbției substanței active injectate)
- aveți în prezent o infecție activă severă
- aveți sistemul imunitar slăbit.

Nu utilizați MabThera dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza MabThera.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza MabThera dacă:

- ați avut vreodată sau este posibil să aveți acum hepatită. Aceasta deoarece, în unele cazuri MabThera poate determina hepatita B să redevină activă, ceea ce, în cazuri foarte rare, ar putea conduce la deces. Pacienții care au avut vreodată hepatită B vor fi examinați cu atenție de către medicul lor pentru a identifica semnele acestei infecții.
- dacă ați avut vreodată probleme la inimă (de exemplu angină, palpitații sau insuficiență cardiacă) sau probleme respiratorii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza MabThera. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să ia măsuri speciale de îngrijire pentru dumneavoastră în timpul tratamentului cu MabThera.

De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat, inclusiv vaccinurile necesare pentru călătoria în alte țări. Unele vaccinuri nu trebuie administrate în același timp cu MabThera sau în lunile de după tratamentul cu MabThera. Medicul dumneavoastră va verifica dacă trebuie să faceți vreun vaccin înainte de administrarea MabThera.

Copii și adolescenți

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu există multe informații cu privire la utilizarea MabThera la copii și adolescenți.

MabThera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante. Aceasta deoarece MabThera poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează MabThera.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente pentru tensiune arterială crescută. Vi se poate cere să nu luați aceste medicamente cu 12 ore înainte de a vi se administra MabThera. Aceasta deoarece la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale în timp ce li se administrează MabThera
- dacă ați luat vreodată medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt medicamentele chimioterapice sau medicamentele imunosupresoare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra MabThera.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta deoarece MabThera poate traversa placenta și poate afecta copilul dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră puteți rămâne gravidă, dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu MabThera. Dumneavoastră trebuie, de asemenea, să continuați cu acestea timp de 12 luni după ultima administrare de MabThera.

MabThera trece în laptele matern în cantități mici. Deoarece efectele pe termen lung asupra sugarilor alăptați nu este cunoscută, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu MabThera și o perioadă de 12 luni după tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă MabThera afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

MabThera conține sodiu

MabThera 1600 mg conține sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) mai puțin de 1 mmol per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați MabThera

Cum vi se administrează

MabThera vă va fi administrată de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea acestui tratament. Ei vă vor supraveghea atent în timp ce vi se administrează acest medicament. Aceasta pentru cazul în care apar reacții adverse.

La începutul tratamentului dumneavoastră vi se va administra întotdeauna MabThera ca perfuzie (se administrează direct în venă).

După aceasta, vi se va administra MabThera sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată) timp de aproximativ 7 minute. Pe flacon se găsește un autocolant detașabil pe care este menționat numele medicamentului. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor lipi autocolantul pe seringă, înainte de administrarea injecției.

Medicul dumneavoastră va decide când veți începe injecțiile cu MabThera.

Când este injectată sub piele, aceasta se administrează în zona stomacului, nu în alte părți ale corpului și nu în zone ale stomacului în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită sau unde există alunițe sau cicatrici.

Medicamente care se administrează de fiecare dată înainte de MabThera

Înainte de a vi se administra MabThera, vi se vor administra alte medicamente (pre-medicație) pentru a preveni sau a reduce reacțiile adverse posibile.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

Când sunteți tratat cu MabThera în asociere cu chimioterapie, vi se va administra o perfuzie cu MabThera în ziua 0 a ciclului 1 de tratament, apoi vi se vor administra injecții pe cale subcutanată în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior. Numărul total de cicluri este 6. Fiecare ciclu de tratament are o durată de 28 de zile. Administrarea chimioterapiei trebuie realizată după administrarea MabThera.

Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra concomitent terapie de susținere.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate, dar unele pot fi grave și necesită tratament. Rar, câteva dintre aceste reacții s-au finalizat cu deces.

Reacții la locul de injectare al medicamentului

Mulți pacienți manifestă unele reacții adverse la locul în care este injectată MabThera. Acestea includ: durere, inflamație, învinețire, sângerare, înroșire a pielii, mâncărime și erupții cutanate.

Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu MabThera dacă aceste reacții sunt grave.

Infecții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- febră, tuse, dureri în gât, durere arzătoare la urinare, sau vă simțiți slăbit sau aveți o stare generală de rău
- pierdere de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere de vedere – acestea pot fi cauzate de o infecție gravă la nivelul creierului care, foarte rar, a fost letală (Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă sau LMP).

În timpul tratamentului cu MabThera puteți face infecții mult mai ușor. Acestea sunt adesea răceli, dar au existat cazuri de pneumonie sau infecții urinare. Acestea sunt enumerate mai jos sub „Alte reacții adverse”.

Alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- infecții bacteriene sau virale, bronșite
- scăderea numărului de celule albe din sânge cu sau fără febră sau scăderea numărului de celule din sânge numite „trombocite”
- senzație de rău (greață)
- porțiuni ale scalpului cu alopecie, frisoane, durere de cap
- imunitate mai scăzută – din cauza valorilor scăzute ale anticorpilor din sânge numiți „imunoglobulinele” (IgG), care ajută la protejarea împotriva infecției.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- infecții ale sângelui (sepsis), pneumonie, Herpes zoster, răceală, infecții ale canalului bronhial, infecții fungice, infecții de origine necunoscută, inflamare a sinusurilor, hepatita B
- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), număr scăzut al tuturor celulelor din sânge
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- nivel crescut de zahăr în sânge, pierdere în greutate, umflare a feței și corpului, valori crescute ale enzimei „LDH” din sânge, valori scăzute ale calciului din sânge
- senzații anormale la nivelul pielii – cum sunt amorțeală, furnicături, înțepături, arsuri, o senzație de frison la nivelul pielii, scădere a simțului tactil
- sentiment de neliniște, dificultăți la adormire
- înroșire accentuată a feței și a altor zone ale pielii ca urmare a dilatării vaselor de sânge
- senzație de amețelă sau anxietate
- creștere a producției de lacrimi, afecțiuni la nivelul canalului lacrimal, inflamare a ochiului (conjunctivită)
- sunete în urechi, durere la nivelul urechii
- afecțiuni ale inimii – cum sunt infarct miocardic, ritm neregulat sau rapid al inimii

- tensiune arterială crescută sau scăzută (o scădere a tensiunii arteriale în special în poziția de stat în picioare)
- contractura musculaturii la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare (bronhospasm), inflamație, iritație la nivelul plămânilor, gâtului sau sinusurilor, dificultăți la respirație, nas care curge
- stare de rău (vărsături), diaree, durere de stomac, iritație sau ulcerare la nivelul gâtului și gurii, dificultăți la înghițire, constipație, indigestie
- tulburări de alimentație, alimentație insuficientă care duce la pierdere în greutate
- urticarie, transpirație crescută, transpirații nocturne
- probleme musculare – cum sunt musculatură încordată, dureri articulare sau musculare, dureri de spate și cervicale
- durere la nivelul tumorii
- disconfort general sau stare de neliniște sau de oboseală, tremurături, sindrom gripal
- disfuncție multiplă de organ

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- probleme de coagulare a sângelui, scădere a producției de celule roșii din sânge și creștere a distrugerii celulelor roșii din sânge (anemie hemolitică aplastică), umflare sau mărire a nodulilor limfatici
- scădere a dispoziției și pierdere a interesului sau plăcerii în activități obișnuite, nervozitate
- modificări ale gustului – cum sunt schimbări în modul în care se simte gustul
- probleme ale inimii – cum sunt ritm al inimii scăzut sau dureri în piept (angină)
- astm, cantitate prea mică de oxigen care ajunge la organele corpului
- umflare la nivelul stomacului.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- creștere temporară a cantității anumitor tipuri de anticorpi în sânge (numiți imunoglobuline – IgM), tulburări chimice în sânge cauzate de descompunerea celulelor canceroase moarte
- afectare a nervilor de la nivelul brațelor și picioarelor, paralizie a feței
- insuficiență cardiacă
- inflamare a vaselor de sânge, inclusiv cele care determină simptome la nivelul pielii
- insuficiență respiratorie
- deteriorare a peretelui intestinal (perforare)
- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule care pot pune viața în pericol
- insuficiență renală
- pierdere severă a vederii (semn de leziuni ale nervilor la nivelul creierului).

Cu frecvență necunoscută (nu se cunoaște cât de des se întâmplă să apară aceste reacții adverse):

- o scădere întârziată a numărului celulelor albe din sânge
- număr redus de trombocite doar după perfuzie – acesta poate fi reversibil dar, în cazuri rare, poate fi letal
- pierdere a auzului, pierdere a altor simțuri.

MabThera poate, de asemenea, cauza modificări ale rezultatelor testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează MabThera în asociere cu alte medicamente, o parte din reacțiile adverse care apar se pot datora celorlalte medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MabThera

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MabThera 1600 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată

- Substanța activă se numește rituximab. Fiecare flacon conține rituximab **1600** mg/13,4 ml. Fiecare ml conține 120 mg de rituximab.
- Celelalte componente sunt hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, α,α -trehaloză dihidrat, L-metionină, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată MabThera 1600 mg soluție injectabilă pentru administrare subcutanată și conținutul ambalajului

MabThera este un lichid incolor până la gălbui, limpede până la opalescent, pregătit pentru utilizare, furnizat ca soluție injectabilă pentru administrare subcutanată într-un flacon din sticlă incoloră cu un dop din cauciuc butilic cu sigiliu din aluminiu și un capac flip-off din plastic albastru.

Fiecare flacon conține rituximab 1600 mg/13,4 ml. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru rituximab, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile privind riscul de malignitate din studiile clinice, literatura de specialitate, rapoartele spontane și studiile observaționale de siguranță post-autorizare care indică un risc crescut de malignitate în indicațiile autoimune, PRAC consideră că sunt justificate modificările informațiilor despre produs.

Mai mult, pe baza dovezilor din articolele din literatură privind excreția rituximabului în laptele matern uman, PRAC consideră că sunt justificate modificările informațiilor despre produs.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rituximab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin rituximab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.