

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab.

Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 100 mg rituximab.

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab.

Κάθε φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 500 mg rituximab.

Το rituximab είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα μύος/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλυσών μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Chinese hamster ovary) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 2,3 mmol (52,6 mg) νατρίου.

Κάθε φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 11,5 mmol (263,2 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MabThera ενδείκνυται σε ενήλικες για τις παρακάτω ενδείξεις:

Μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL)

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ασθενών με οξώδες λέμφωμα σταδίου III-IV σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με οξώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου.

Το MabThera ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με οξώδη λεμφώματα σταδίου III-IV που είναι ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία ή που είναι στη δεύτερη ή σε επακόλουθη υποτροπή μετά τη χημειοθεραπεία.

Το MabThera ενδείκνυται, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη), για τη θεραπεία ασθενών με διάχυτο μη-Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα με θετικό CD20.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)

Το MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων και σε υποτροπή/ανθεκτικών ασθενών με ΧΛΛ. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένου του MabThera ή ανθεκτικών ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με MabThera συν χημειοθεραπεία.

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης μίας ή περισσοτέρων θεραπειών αναστολής του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF).

Το MabThera έχει δείξει ότι μειώνει το ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτίνες Χ και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Το MabThera, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή, ενεργό κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA).

Κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris)

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris, PV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται κάτω από στενή επίβλεψη ενός έμπειρου επαγγελματία της υγείας και σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Προληπτική φαρμακευτική αγωγή και προφύλαξη

Πριν από κάθε χορήγηση του MabThera, θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα αποτελείται από ένα αντιπυρετικό και ένα αντιισταμινικό, π.χ. παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη.

Εάν το MabThera δεν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει γλυκοκορτικοειδή για τη θεραπεία του μη-Hodgkin λεμφώματος και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Συνιστάται προφύλαξη με επαρκή ενυδάτωση και χορήγηση ουρικοστατικών φαρμάκων, ξεκινώντας 48 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας, στους ασθενείς με ΧΛΛ, για να μειωθεί ο κίνδυνος του συνδρόμου λύσης του όγκου. Στους ασθενείς με ΧΛΛ στους οποίους ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι $> 25 \times 10^9 / L$ συνιστάται να λαμβάνουν ενδοφλεβίως 100 mg πρεδνιζόνη / πρεδνιζολόνη σε σύντομο χρονικό διάστημα πριν την έγχυση MabThera, για να μειωθεί το ποσοστό και η σοβαρότητα των οξέων αντιδράσεων έγχυσης και/ή το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα με ύφεση της νόσου ή κοινή πέμφιγα, η προληπτική αγωγή με 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλέβιας, θα πρέπει να ολοκληρώνεται 30 λεπτά πριν από τις εγχύσεις του MabThera προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR).

Σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης για 1 έως 3 ημέρες σε δόση των 1.000 mg ανά ημέρα πριν από την πρώτη έγχυση του MabThera (η τελευταία δόση της μεθυλπρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθεί την ίδια ημέρα με την πρώτη έγχυση του MabThera). Κατόπιν θα πρέπει να ακολουθεί από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης 1 mg/kg/ημέρα (η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 80mg/ημέρα, με σταδιακή μείωση της δόσολογίας το ταχύτερο δυνατό με βάση την κλινική ανάγκη) κατά τη διάρκεια και μετά τον κύκλο 4 εβδομάδων θεραπείας επαγωγής με MabThera.

Σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) / μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) ή κοινή πέμφιγα (PV) συνιστάται προφύλαξη από πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με MabThera, ανάλογα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Δοσολογία

Είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες του φαρμακευτικού προϊόντος προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χορηγείται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (σκεύασμα ενδοφλέβιας ή υποδόριας χορήγησης), όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Μη-Hodgkin λέμφωμα

Οζώδες μη-Hodgkin λέμφωμα

Θεραπεία συνδυασμού

Η συνιστώμενη δόση MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία εφόδου σε μη προθεραπευμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος ανά κύκλο, για μέχρι και 8 κύκλους θεραπείας.

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται την ημέρα 1 κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της χημειοθεραπείας, εάν εφαρμόζεται.

Θεραπεία συντήρησης

- Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση MabThera που χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος μία φορά κάθε 2 μήνες (ξεκινώντας 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την υποτροπή της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (12 εγχύσεις συνολικά).

- Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση MabThera που χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ανθεκτικό/σε υποτροπή οζώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος μία φορά κάθε 3 μήνες (ξεκινώντας 3 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την υποτροπή της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (8 εγχύσεις συνολικά).

Μονοθεραπεία

- Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με MabThera που χρησιμοποιείται ως θεραπεία εφόδου σε ενήλικες ασθενείς με σταδίου III-IV οζώδες λέμφωμα που είναι ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία ή που είναι στη δεύτερη ή σε επακόλουθη υποτροπή μετά τη χημειοθεραπεία είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες.

Για την επαναληπτική αγωγή ασθενών σε μονοθεραπεία με MabThera, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη μονοθεραπεία με MabThera για υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα, η συνιστώμενη δόση είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενης ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα επί τέσσερις εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Το MabThera θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη την ημέρα 1 κάθε χημειοθεραπευτικού κύκλου, για 8 κύκλους, μετά την ενδοφλέβια έγχυση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της CHOP. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του MabThera. Όταν το MabThera χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις μειώσεις της δόσης για τα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων και σε υποτροπή/ανθεκτικών ασθενών είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη την ημέρα 0 του πρώτου χημειοθεραπευτικού κύκλου, στη συνέχεια 500 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη την ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου για 6 κύκλους συνολικά. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά την έγχυση του MabThera.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Θα πρέπει να παρέχεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενών στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με το MabThera με κάθε έγχυση.

Ένας κύκλος θεραπείας με MabThera περιλαμβάνει δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 1000 mg. Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera είναι 1000 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από μία δεύτερη ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg δύο εβδομάδες αργότερα.

Η ανάγκη για περαιτέρω κύκλους θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται 24 εβδομάδες μετά τον προηγούμενο κύκλο. Θα πρέπει να χορηγηθεί περαιτέρω θεραπεία εάν η υπολειμματική ενεργότητα της νόσου παραμένει, αλλιώς η επαναληπτική αγωγή θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου επιστρέψει η ενεργότητα της νόσου.

Διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 16 – 24 εβδομάδες του αρχικού κύκλου θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί προσεκτικά σε ασθενείς, οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με MabThera πρέπει να λάβουν την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς σε κάθε έγχυση.

Επαγωγή της ύφεσης

Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera ως θεραπεία επαγωγής της ύφεσης για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα και της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες (τέσσερις εγχύσεις συνολικά).

Θεραπεία συντήρησης

Μετά την επαγωγή της ύφεσης με το MabThera, η θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να ξεκινά όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση MabThera.

Μετά την επαγωγή της ύφεσης με άλλα καθιερωμένα ανοσοκατασταλτικά, η θεραπεία συντήρησης με MabThera θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της περιόδου των 4 εβδομάδων που ακολουθεί την ύφεση της νόσου.

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται σε δύο ενδοφλέβιες δόσεις των 500 mg, σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, ακολουθούμενες στη συνέχεια από ενδοφλέβια έγχυση 500 mg κάθε 6 μήνες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το MabThera για τουλάχιστον 24 μήνες μετά την επίτευξη της ύφεσης (απουσία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων). Για τους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν μια μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με MabThera, μέχρι 5 έτη.

Κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris)

Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με MabThera πρέπει να λάβουν την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς σε κάθε έγχυση.

Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera για τη θεραπεία της κοινής πέμφιγας είναι 1000 mg, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη, δυο εβδομάδες αργότερα, από μια δεύτερη δόση 1000 mg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση, σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη δόση γλυκοκορτικοειδών.

Θεραπεία συντήρησης

Μια έγχυση συντήρησης 500 mg ενδοφλεβίως θα πρέπει να χορηγείται τους μήνες 12 και 18 και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες, εάν κρίνεται αναγκαίο, βάσει κλινικής αξιολόγησης.

Θεραπεία της υποτροπής

Σε περίπτωση υποτροπής, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν 1000 mg ενδοφλεβίως. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει επίσης να εξετάσει την επανέναρξη ή την αύξηση της δόσης γλυκοκορτικοειδούς του ασθενούς, βάσει κλινικής αξιολόγησης.

Οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν, όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την προηγούμενη έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabThera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν διατίθενται δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας >65 ετών).

Τρόπος χορήγησης

Το παρασκευασθέν διάλυμα MabThera θα πρέπει να χορηγείται ως IV έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για το σκοπό αυτό. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια έγχυση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση συνδρόμου απελευθέρωσης κυττοκινών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν ενδείξεις σοβαρών αντιδράσεων και ιδιαίτερα σοβαρή δύσπνοια, βρογχόσπασμο ή υποξία. Ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα θα πρέπει κατόπιν να αξιολογούνται για ενδείξεις συνδρόμου λύσεως όγκου συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων εργαστηριακών δοκιμασιών και ακτινογραφίας θώρακα για πνευμονική διήθηση. Σε όλους τους ασθενείς η έγχυση δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου έως ότου υπάρξει πλήρης αποδρομή όλων των συμπτωμάτων και αποκατάσταση των εργαστηριακών τιμών και των ευρημάτων της ακτινογραφίας θώρακα. Σε αυτό το σημείο, η έγχυση μπορεί αρχικώς να ξεκινήσει και πάλι, αλλά με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το μισό της προηγούμενης. Εάν παρουσιαστούν οι ίδιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για δεύτερη φορά, η απόφαση για τον τερματισμό της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθεί σοβαρά κατά περίπτωση.

Οι ήπιες ή μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) (παράγραφος 4.8) ανταποκρίνονται συνήθως στη μείωση του ρυθμού έγχυσης. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί με τη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Πρώτη έγχυση

Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός για την έγχυση είναι 50 mg/ώρα. Μετά από τα πρώτα 30 λεπτά, ο ρυθμός μπορεί να κλιμακωθεί με προσαυξήσεις των 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά, μέχρι τον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα.

Επόμενες εγχύσεις

Όλες οι ενδείξεις

Η έγχυση των επόμενων δόσεων του MabThera μπορεί να χορηγηθεί με αρχικό ρυθμό 100 mg/ώρα, και ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί σταδιακά κατά 100 mg/ώρα σε διαστήματα των 30 λεπτών, έως το μέγιστο των 400 mg/ώρα.

Μόνο για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Εναλλακτικό επόμενο, ταχύτερο σχήμα έγχυσης

Εάν οι ασθενείς δεν εμφάνισαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση με την πρώτη ή τις επόμενες εγχύσεις δόσης MabThera 1.000mg που χορηγήθηκε σε τυπικό σχήμα έγχυσης, μπορεί να χορηγηθεί ταχύτερη έγχυση για τη δεύτερη και τις επόμενες εγχύσεις χρησιμοποιώντας την ίδια συγκέντρωση με τις προηγούμενες εγχύσεις (4 mg/mL σε όγκο 250 mL). Ξεκινήστε με ρυθμό 250 mg/ώρα για τα πρώτα 30 λεπτά και στη συνέχεια στα 600 mg/ώρα για τα επόμενα 90 λεπτά. Εάν η ταχύτερη έγχυση είναι ανεκτή, το συγκεκριμένο σχήμα έγχυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη χορήγηση των επόμενων εγχύσεων.

Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών, ή των προηγούμενων σοβαρών αντιδράσεων στην έγχυση σε οποιαδήποτε προηγούμενη βιολογική θεραπεία ή στη ριτουξιμάμπη, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν την ταχύτερη έγχυση.

4.3 Αντενδείξεις

Αντενδείξεις χρήσης σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευκαμία

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μυός, ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αντενδείξεις χρήσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και κοινή πέμφιγα

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μυός, ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου IV κατά New York Heart Association) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιακή νόσος (βλ. παράγραφο 4.4 αναφορικά με άλλες καρδιαγγειακές νόσους).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η παρακολούθηση της ασφάλειας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται (ή να δηλώνεται) με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Έκδοχα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,3 mmol (ή 52,6 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 mL και 11,5 mmol (ή 263,2 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 50 mL. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς υπό δίαιτα με ελεγχόμενο νάτριο.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Σε όλους τους ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα με MabThera θα πρέπει να τους παρέχεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενών με κάθε έγχυση. Η κάρτα προειδοποίησης περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας για τους ασθενείς αναφορικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ).

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ) κατόπιν χρήσης του MabThera. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωμένα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν ΠΠΑ. Εάν υπάρχει υπόνοια ΠΠΑ, θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η περαιτέρω χορήγηση μέχρι να αποκλεισθεί η ΠΠΑ. Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά είναι πιθανόν να υποδηλώνουν ΠΠΑ. Η συμβουλή Νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδεδειγμένη.

Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με αντίθεση, η εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC καθώς και διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις.

Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΑ, τα οποία ο ασθενής πιθανόν να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή συγγενείς τους σχετικά με τη θεραπεία τους, αφού μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΑ, το MabThera πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Κατόπιν επαναφοράς του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με ΠΠΑ, έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν η πρόωμη ανίχνευση της ΠΠΑ και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera είναι πιθανό να οδηγήσει σε σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση.

Μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το MabThera σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ενδέχεται να μην διακρίνεται κλινικά από τις οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσης του όγκου, τις αναφυλακτικές αντιδράσεις και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια. Οι αντιδράσεις αυτές δεν σχετίζονται ειδικά με την οδό χορήγησης του MabThera και μπορούν να παρατηρηθούν με αμφότερα τα σκευάσματα.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, με έναρξη η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών μετά από την έναρξη της πρώτης ενδοφλέβιας έγχυσης του MabThera. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονται από πνευμονικά συμβάματα και σε ορισμένες περιπτώσεις περιελάμβαναν την ταχεία λύση του όγκου και χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσης του όγκου, επιπλέον του πυρετού, των ριγών, της υπότασης, της κνίδωσης, του αγγειοοιδήματος και των άλλων συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξία σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να σχετίζεται με μερικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσεως όγκου όπως υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), καθώς και με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να συνοδεύεται από συμβάματα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο πιθανόν να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπαρκούς αποτελέσματος και πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (βλέπε παράγραφο 4.2) και πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράμει ή αποκλεισθεί. Μετά την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει σαν αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό ($\geq 25 \times 10^9/L$) κυκλοφορούντων κακοήθων κυττάρων όπως οι ασθενείς με ΧΛΛ, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαίρεση της δόσης σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οποιωνδήποτε επακόλουθων κύκλων, εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων εξακολουθεί να είναι $> 25 \times 10^9/L$.

Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των ειδών σχετιζόμενες με την έγχυση σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10 % των ασθενών) βλέπε παράγραφο 4.8. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης

MabThera και τη χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλεβίου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλούμε διαβάστε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται χαρακτηριστικά μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας μπορεί να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία.

Επειδή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του MabThera, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση του MabThera.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κοιλικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογικές τοξικότητες

Παρόλο που το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, πρέπει να δοθεί προσοχή όταν αντιμετωπίζεται περίπτωση αγωγής ασθενών με ουδετερόφιλα $< 1,5 \times 10^9/L$ και/ή με αριθμό αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το MabThera χρησιμοποιήθηκε, απουσία πρόκλησης μυελοτοξικότητας, σε 21 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως περιορισμένη λειτουργία του μυελού των οστών.

Θα πρέπει να διενεργούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παράγραφο 4.8). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, σε άτομα που λάμβαναν MabThera συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, με αποτέλεσμα θάνατο. Η πλειονότητα αυτών των ατόμων εκτέθηκαν επίσης σε κυτταροτοξική θεραπεία. Περιορισμένες πληροφορίες από μία μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών με ΧΛΛ υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με MabThera πιθανόν να επιδεινώσει το αποτέλεσμα των κύριων λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β. Ο έλεγχος για τον 10 της ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με MabThera. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση

HBcAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με MabThera. Οι ορολογικά θετικοί ασθενείς (είτε για HBsAg είτε για HBcAb) θα πρέπει να συμβουλευονται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ) κατά τη διάρκεια χορήγησης MabThera σε NHL και ΧΛΛ μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβαν MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μίας μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δε συνιστάται. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών. Εντούτοις, με εμβόλια μη ζώντων ιών τα ποσοστά ανταπόκρισης μπορεί να μειωθούν. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς σε υποτροπή με χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera, όταν συγκρίθηκαν με υγιείς στο σκέλος ελέγχου που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16 % έναντι 81 %), και Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) το νεοαντιγόνο (4 % έναντι 76 % όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος). Σε ασθενείς με ΧΛΛ πιθανολογούνται παρόμοια αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες μεταξύ των δύο νόσων, όμως κάτι τέτοιο δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μίας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανεμευλογιά) διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αγωγή με MabThera.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, που ενδεχομένως σχετίζεται με το MabThera, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και κοινή πέμφιγα

Πληθυσμοί με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει μεθοτρεξάτη (MTX)

Η χρήση του MabThera δεν συνιστάται σε πληθυσμούς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, δεδομένου ότι δεν έχει τεκμηριωθεί μία ευνοϊκή σχέση κινδύνου-οφέλους.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Το MabThera συνοδεύεται από αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην απελευθέρωση των κυτοκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν αλλεργικές αντιδράσεις όπως κεφαλαλγία, κνησμός, ερεθισμός του λαιμού, έξωση, εξάνθημα, κνίδωση, υπέρταση και πυρεξία. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν οποιαδήποτε αντίδραση έγχυσης ήταν υψηλότερο μετά την πρώτη έγχυση από ό,τι μετά τη δεύτερη έγχυση οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας. Η συχνότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) μειώθηκε με τους επακόλουθους κύκλους (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη μείωση του ρυθμού, ή διακοπή της έγχυσης του MabThera και χορήγησης ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και περιστασιακά οξυγόνου, ενδοφλέβιου ορού ή

βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές συνθήκες και εκείνοι που εμφάνισαν προηγουμένως καρδιοπνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) και των απαιτούμενων παρεμβάσεων, πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα το MabThera. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έγχυση μπορεί να ξαναρχίσει σε κατά 50 % μειωμένο ρυθμό (π.χ. από 100 mg/ώρα σε 50 mg/ώρα) όταν τα συμπτώματα έχουν ολοκληρωτικά υποχωρήσει.

Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση στην περίπτωση μίας αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του MabThera σε ασθενείς με μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου III κατά NYHA) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, έχει παρατηρηθεί η μετατροπή προϋπαρχουσών ισχαιμικών καρδιακών καταστάσεων σε συμπτωματικές, όπως η στηθάγχη και το έμφραγμα μυοκαρδίου, καθώς επίσης και κολπική μαρμαρυγή και πτερυγισμός. Έτσι, σε ασθενείς με γνωστό καρδιολογικό ιστορικό, και σε εκείνους που εμφάνισαν προηγουμένως καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών που ενέχουν οι αντιδράσεις έγχυσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη θεραπεία με MabThera και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Καθώς μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης MabThera, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αποφυγή της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση MabThera.

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) για τους ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και κοινή πέμφιγα ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κολπικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, παραπάνω).

Λοιμώξεις

Με βάση το μηχανισμό δράσης του MabThera και δεδομένου ότι Β κύτταρα παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης, οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης μετά τη θεραπεία με MabThera (βλ. παράγραφο 5.1). Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παράγραφο 4.8). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3) ή βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (πχ. όταν τα επίπεδα των CD4 ή CD8 είναι πολύ χαμηλά). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη π.χ. υπογαμμασφαιριναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται να καθορίζονται τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με MabThera.

Ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης μετά τη θεραπεία με MabThera θα πρέπει να αξιολογούνται εγκαίρως και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Πριν δοθεί ένας επακόλουθος κύκλος θεραπείας με MabThera, οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται για κάθε πιθανό κίνδυνο λοίμωξης.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αυτοάνοσων νόσων, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΣΕΛ) και της αγγειίτιδας.

Λοιμώξεις ηπατίτιδας Β

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που λάμβαναν MabThera, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με θανατηφόρο έκβαση.

Ο έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με MabThera. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBcAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με MabThera. Οι ορολογικά θετικοί ασθενείς (είτε για HBsAg είτε για HBcAb) θα πρέπει να συμβουλευονται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Ουμμη ουδετεροπενία

Μέτρηση ουδετεροφίλων πριν από κάθε κύκλο MabThera, τακτικά μέχρι και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, και μετά από σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, που ενδεχομένως σχετίζεται με το MabThera, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Ανοσοποίηση

Οι γιατροί θα πρέπει να επανεξετάζουν την κατάσταση εμβολιασμού του ασθενούς και να ακολουθούν τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν τη θεραπεία με MabThera. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την πρώτη χορήγηση του MabThera.

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το MabThera ή όταν υπάρχει εξάλειψη των περιφερικών Β κυττάρων.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MabThera μπορούν να λάβουν εμβολιασμούς μη ζώντων μικροοργανισμών. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης εμβολίων μη ζώντων μικροοργανισμών μπορεί να μειωθούν. Σε μία τυχαίοποιημένη δοκιμή, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με MabThera και μεθοτρεξάτη είχαν συγκρίσιμα ποσοστά ανταπόκρισης της αναμνηστικής δόσης με το αντιγόνο (εμβόλιο) του τετάνου (39 % έναντι 42 %), μειωμένα ποσοστά ανταπόκρισης σε εμβόλιο πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου (43 % έναντι 82 % σε τουλάχιστον 2 ορότυπους πνευμονιόκοκκου), και νεοαντιγόνου KLH (47 % έναντι 93 %), όταν χορηγήθηκαν 6 μήνες μετά το MabThera συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη. Εφόσον οι εμβολιασμοί μη ζώντων μικροοργανισμών απαιτούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το MabThera, θα πρέπει να ολοκληρωθούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου θεραπείας με MabThera.

Από τη συνολική εμπειρία με επαναλαμβανόμενη αγωγή MabThera περισσότερο του ενός έτους στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα ποσοστά ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας, των ιών της γρίπης, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμευλογιάς και της τοξίνης του τετάνου ήταν γενικώς παρόμοια με τα ποσοστά κατά την έναρξη.

Συνυπάρχουσα/επακόλουθη χρήση άλλων τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (DMARDs) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ταυτόχρονη χρήση του MabThera με αντιρευματικές θεραπείες, διαφορετικές από αυτές που καθορίζονται από την ένδειξη και τη δοσολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν συνιστάται.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ώστε να εκτιμηθεί πλήρως η ασφάλεια της επακόλουθης χρήσης άλλων DMARDs (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων TNF και άλλων βιολογικών) μετά τη θεραπεία με MabThera (βλ. παράγραφο 4.5). Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ποσοστό των κλινικά σχετιζόμενων λοιμώξεων παραμένει αμετάβλητο όταν τέτοιου είδους θεραπείες χορηγούνται σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αγωγή με MabThera. Εντούτοις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης εάν βιολογικοί παράγοντες και/ή DMARDs χρησιμοποιούνται μετά τη θεραπεία με MabThera.

Κακοήθεια

Τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Με βάση την περιορισμένη εμπειρία με το MabThera σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8) τα παρόντα δεδομένα δεν φαίνεται να υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Εντούτοις, ένας πιθανός κίνδυνος για την ανάπτυξη συμπαγών όγκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί αυτή τη στιγμή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Προς το παρόν, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το MabThera.

Σε ασθενείς με ΧΛΑ, η συγχορήγηση με MabThera δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της φλουδαραβίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης. Επιπλέον, δεν υπήρξε εμφανής επίδραση της φλουδαραβίνης και της κυκλοφωσφαμίδης στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Η συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του MabThera σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ασθενείς με τίτλους ανθρώπινων αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA) ή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) μπορεί να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν λαμβάνουν άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 283 ασθενείς έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με ένα βιολογικό DMARD μετά το MabThera. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό της κλινικά σχετιζόμενης λοίμωξης ενώ λάμβαναν MabThera ήταν 6,01 ανά 100 ασθενείς-έτη συγκριτικά με το 4,97 ανά 100 ασθενείς-έτη κατόπιν θεραπείας με βιολογικό DMARD.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου παραμονής του rituximab σε ασθενείς με εξάλειψη Β κυττάρων, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 12 μήνες μετά τη θεραπεία με MabThera.

Κύηση

Οι IgG ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές τα επίπεδα των Β-κυττάρων σε ανθρώπινα νεογνά μετά τη μητρική έκθεση σε MabThera. Δεν υπάρχουν επαρκή και επαληθεύσιμα στοιχεία από μελέτες σε έγκυες γυναίκες, εντούτοις η παροδική μείωση των Β κυττάρων και η λεμφοπενία έχουν αναφερθεί σε μερικά παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες, οι οποίες εκτέθηκαν στο MabThera κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Γι αυτούς τους λόγους, το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το rituximab εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, επειδή η μητρική IgG εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, και το rituximab ήταν ανιχνεύσιμο στο γάλα πιθήκων που θηλάζαν, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera και για 12 μήνες μετά τη θεραπεία με MabThera.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν τις επιβλαβείς επιδράσεις του rituximab στα αναπαραγωγικά όργανα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabThera στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρόλο που η φαρμακολογική δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι το MabThera θα μπορούσε να ασκήσει καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία από μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευκαίμια

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera σε μη-Hodgkin λέμφωμα και ΧΛΛ βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως αγωγή εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (Adverse Drug Reactions, ADRs) που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1% μετά από οκτώ δόσεις MabThera.

Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών και ιογενών) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής μελέτης σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν:

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παράγραφο 4.4
- Λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.4
- Καρδιαγγειακά συμβάματα, βλ. παράγραφο 4.4

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνουν την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και την ΠΠΛ (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν με το MabThera, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στη συνέχεια στην κατηγορία «μη γνωστές».

Πίνακας 1 **Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με νόσο NHL και ΧΑΛ που έλαβαν αγωγή με MabThera με μονοθεραπεία/συντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία**

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, +βρογχίτιδα	σηψαιμία, +πνευμονία, +εμπύρετη λοίμωξη, +έρπητς ζωστήρας, +λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, +οξεία βρογχίτιδα, +παραρρινοκολπίτιδα, ηπατίτιδα Β ¹		σοβαρή ιογενής λοίμωξη ² Pneumocystis jirovecii	ΠΠΑ	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ουδετεροπενία, λευκοπενία, +εμπύρετη ουδετεροπενία, +θρομβοπενία	αναιμία, +πανκυτταροπενία, +κοκκιοκυτταροπενία	διαταραχές πήκτικότητας απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπάθεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού ³	όψιμη ουδετεροπενία ³
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ⁴ , αγγειοοίδημα	υπερευαισθησία		αναφυλαξία	σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ⁴ , ορονοσία	οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεστιαμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρική κούραση			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραίσθησία, υπαίσθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	Δυσγευσία		περιφερική νευροπάθεια, παράλυση προσωπικού νεύρου ⁵	κρνιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁵
Οφθαλμικές διαταραχές		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			σοβαρή απώλεια της όρασης ⁵	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίθου		εμβοές, ωταλγία				απώλεια ακοής ⁵
Καρδιακές διαταραχές		⁺ έμφραγμα μυοκαρδίου ^{4 και 6} , αρρυθμία, ⁺ κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, ⁺ καρδιακή διαταραχή	⁺ ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, ⁺ υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, ⁺ κοιλιακή ταχυκαρδία, ⁺ στηθάγχη, ⁺ ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία,	σοβαρές καρδιακές διαταραχές ^{4 και 6}	καρδιακή ανεπάρκεια ^{4 και 6}	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βρογχόσπασμος ⁺ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχολίτιδα, διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονοπάθεια ⁷	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁴	δήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας		γαστρεντερική διάτρηση ⁷	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, ⁺ αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυκτερινές εφιδρώσεις, ⁺ διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens Johnson ⁷ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) ⁷	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία, άλγος				

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					νεφρική ανεπάρκεια ⁴	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, φρίκια, εξασθένιση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάνθεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, + κόπωση, + ρίγη, + πολυοργανική ανεπάρκεια ⁴	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					
<p>Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες σε σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με "+" όπου η συχνότητα βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (≥ Βαθμού 3 Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του National Cancer Institute). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες</p> <p>¹ συμπεριλαμβάνει επανερροποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ</p> <p>² βλέπε επίσης παράγραφο λοιμώξη παρακάτω</p> <p>³ βλέπε επίσης παράγραφο αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρακάτω</p> <p>⁴ βλέπε επίσης παράγραφο αντιδράσεων σχετιζόμενων με έγχυση. Σπάνια αναφέρθηκαν περιστατικά με μοιραία κατάληξη</p> <p>⁵ σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εκδηλώθηκαν σε διάφορες στιγμές σε διάστημα αρκετών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera</p> <p>⁶ παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή πάθηση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και συσχετίστηκαν κυρίως με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση.</p> <p>⁷ συμπεριλαμβάνει περιστατικά με μοιραία κατάληξη</p>						

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, εντούτοις, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη με MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολοιμώξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία.

Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 50 % των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλάμβαναν εξάνθημα, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένιση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12 % των περιστατικών. Αναφέρθηκαν επιπλέον αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών παθήσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επακόλουθες εγχύσεις και είναι < 1% των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) MabThera.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70 % έως 80 % των ασθενών, αλλά συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών.

Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και Έρπητα Ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης έως 2 έτη όταν συγκρίθηκε με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, στην αγωγή με MabThera αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επιδεινωμένες, ή επανενεργοποιημένες, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταμόσχευσης αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (κυτταρομεγαλοϊό, ιό έρπητα ζωστήρα και ιό απλού έρπητα), ιό JC (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)) και ιό ηπατίτιδας C. Περιστατικά θανατηφόρου ΠΠΛ μετά την εξέλιξη της νόσου και την επαναληπτική αγωγή έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας B, έχουν αναφερθεί η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Σε ασθενείς σε υποτροπή/άνθεκτικούς σε ΧΛΛ, η επίπτωση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β βαθμού 3/4 (επανενεργοποίηση και πρωτογενής λοίμωξη) ήταν 2% σε R-FC έναντι 0% σε FC. Η εξέλιξη του σαρκόματος Kaposi παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο MabThera με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι πλειοψηφία των ασθενών ήταν θετικοί σε HIV.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων MabThera σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3ου και 4ου βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2 % των ασθενών, αναιμία αναφέρθηκε στο 1,1 % των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7 % των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera έως 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5 % έναντι 2 %, βαθμού 3/4) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %, βαθμού 3/4) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 %, βαθμού 3/4) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως βαθμού 3/4 λευκοπενία (R-CHOP 88 % έναντι CHOP 79 %, R-FC 23 % έναντι FC 12 %), ουδετεροπενία (R-CVP 24 % έναντι CVP 14 %, R-CHOP 97 % έναντι CHOP 88 %, R-FC 30 % έναντι FC 19 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ) πανκυτταροπενία (R-FC 3 % έναντι FC 1 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ) με υψηλές συχνότητες συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Εντούτοις, η υψηλότερη επίπτωση ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δεν συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο και η ουδετεροπενία δεν επιμηκύνθηκε στην ομάδα του MabThera μαζί με χημειοθεραπεία. Μελέτες σε μη προθεραπευμένους και σε υποτροπή/άνθεκτικούς στη ΧΛΛ κατέδειξαν ότι σε ποσοστό έως 25% των ασθενών που έλαβαν R-FC η ουδετεροπενία επιμηκύνθηκε (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφύλων που παραμένουν κάτω από $1 \times 10^9/L$ μεταξύ της ημέρας 24 και 42 μετά την τελευταία δόση) ή εμφανίστηκε με καθυστερημένη έναρξη (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφύλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ αργότερα από 42 ημέρες μετά την τελευταία δόση σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενη παρατεταμένη ουδετεροπενία ή που ανέκαμψαν πριν την ημέρα 42) μετά τη θεραπεία με MabThera και FC. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας. Αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις απώτερης ουδετεροπενίας οι οποίες εκδηλώθηκαν σε περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση MabThera. Στη μελέτη πρώτης γραμμής για ΧΛΛ, οι ασθενείς σταδίου Binet C εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83 % έναντι FC 71 %). Στη μελέτη της ΧΛΛ ασθενών σε υποτροπή/άνθεκτικών, αναφέρθηκε θρομβοπενία βαθμού 3/4 στο 11 % των ασθενών στην ομάδα R-FC συγκριτικά με το 9 % των ασθενών στην ομάδα FC.

Σε μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα ορού IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, τα οποία μπορεί να συσχετίζονται με υπεργλοιοτότητα και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επέστρεφε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8 % των ασθενών με τα συχνότερα αναφερθέντα συμβάματα που ήταν υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε MabThera συμπεριλαμβανομένων των κολπική μαρμαρυγή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ισχαιμία μυοκαρδίου. Στις μελέτες όπου αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του MabThera με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως ταχυκαρδία και κολπικός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 %) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα πλαίσια μίας έγχυσης MabThera ή συνδέονταν με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως πυρετό, λοίμωξη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά, μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP, στη συχνότητα εμφάνισης άλλων καρδιακών συμβαμάτων, 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της μυοκαρδιακής νόσου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (4 % R-FC, 4 % FC).

Αναπνευστικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, ορισμένα με αποτέλεσμα θάνατο.

Νευρολογικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (φάση θεραπείας εφόδου, η οποία αποτελούνταν από R-CHOP για οχτώ κύκλους κατά μέγιστο), τέσσερις ασθενείς (2 %) στην ομάδα R-CHOP, παρουσιάζοντες στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν θρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία συνέβησαν όλα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση διαταραχών του νευρικού συστήματος βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 4 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (3 % R-FC, 3 % FC).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES) / συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερική διάτρηξη που σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία.

Επίπεδα IgG

Στην κλινική μελέτη που αξιολογήθηκε η θεραπεία συντήρησης με MabThera σε ανθεκτικό/υποτροπή οζώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρισκόνταν κάτω του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού (LLN) (< 7 g/L) μετά τη θεραπεία εφόδου σε αμφότερες τις ομάδες, παρατήρησης και

MabThera. Ακολούθως, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε πάνω από το LLN στην ομάδα παρατήρησης, παρέμεινε όμως σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60 % στην ομάδα του MabThera καθόλο το διάστημα θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36 % μετά από 2 έτη).

Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αυθόρμητων και βιβλιογραφικών περιστατικών υπογαμμασφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των Β κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με MabThera

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους ασθενείς (<65 ετών).

Ογκώδης νόσος

Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμών 3/4 στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6 % έναντι 15,4 %). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες.

Επαναληπτική αγωγή

Κατά την επαναληπτική αγωγή με περαιτέρω κύκλους MabThera, το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιο με το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την αρχική τους έκθεση (οποιοδήποτε βαθμού και βαθμών 3/4 ανεπιθύμητες αντιδράσεις).

Υποπληθυσμοί ασθενών – θεραπεία συνδυασμού με MabThera

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων βαθμού 3/ 4 του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ήταν υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεώτερους ασθενείς (<65 ετών), μη προθεραπευμένων ή σε υποτροπή /ανθεκτικών με ΧΛΛ.

Εμπειρία από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Σύννοση προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στη ρευματοειδή αρθρίτιδα βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του.

Το προφίλ ασφάλειας του MabThera σε ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) συνοψίζεται στις παρακάτω παραγράφους. Στις κλινικές δοκιμές περισσότεροι από 3.100 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον έναν κύκλο αγωγής και παρακολούθηθηκαν για περιόδους που κυμάνθηκαν από 6 μήνες μέχρι και για περισσότερο από 5 χρόνια. Περίπου 2.400 ασθενείς έλαβαν δύο ή περισσότερους κύκλους θεραπείας με περισσότερους από 1.000 να έχουν λάβει πάνω από 5 κύκλους. Οι πληροφορίες ασφάλειας που συλλέχθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του, αντικατοπτρίζουν το προφίλ των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μέσα από τις κλινικές δοκιμές του MabThera (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς έλαβαν 2 x1.000 mg MabThera σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (10-25 mg/εβδομάδα). Οι εγχύσεις του MabThera χορηγήθηκαν μετά την ενδοφλέβια έγχυση 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, ενώ οι ασθενείς επίσης έλαβαν από στόματος αγωγή πρεδνιζολόνης για 15 ημέρες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($> 1/1.000$ έως $\leq 1/100$) και πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με τη λήψη MabThera ήταν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs). Η συνολική επίπτωση των IRRs σε κλινικές δοκιμές ήταν 23 % με την πρώτη έγχυση και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις. Οι σοβαρές IRRs ήταν μη συχνές (0,5 %) και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του MabThera στην PA, έχουν αναφερθεί προϊόντα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ) (βλ. παράγραφο 4.4) και αντιδράσεις τύπου ορονοσίας κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Πίνακας 2 Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν MabThera

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοιμώξη	Βρογχίτιδα, κοιλίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχοφυτία των ποδιών			ΠΠΑ, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		ουδετεροπενία ¹		όνιμη ουδετεροπενία ²	Αντίδραση ομοιάζουσα με ορονοσία
Καρδιακές διαταραχές				Στηθάγχη, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου	Κολπικός πτερυγισμός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	³ Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (υπέρταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρεξία, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφάρυγγα, περιφερικό οίδημα, ερύθημα)		³ Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (γενικευμένο οίδημα, βρογχόσπασμος, συριγμός, οίδημα του λάρυγγα, αγγειονευρωτικό οίδημα, γενικευμένος κνησμός, αναφυλαξία, αναφυλακτοειδής αντίδραση)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπερχοληστερολαιμία			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	παραίσθησία, ημικρανία, ζάλη, ισχιαλγία			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		αλωπεκία			Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens-Johnson ⁵
Ψυχιατρικές διαταραχές		κατάθλιψη, άγχος			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλκωση του στόματος, άλγος άνω κοιλίας			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος		αρθραλγία / μυοσκελετικό άλγος, οστεοαρθρίτιδα, θυλακίτιδα			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgM ⁴	μειωμένα επίπεδα IgG ⁴			

¹ Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από εργαστηριακές τιμές που συλλέγονται στο πλαίσιο των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων στις κλινικές μελέτες
² Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.
³ Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) παρακάτω. Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα υπερευαισθησίας και/ή του μηχανισμού δράσης.
⁴ Περιλαμβάνει τις παρατηρήσεις που συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους παρακολούθησης του εργαστηρίου.
⁵ Περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά

Πολλαπλοί κύκλοι αγωγής

Οι πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας σχετίζονται με μία παρόμοια εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη έκθεση. Το ποσοστό του συνόλου των ADRs μετά την πρώτη έκθεση στο MabThera ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στη συνέχεια. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στις αντιδράσεις έγχυσης (IRRs) (πιο συχνές στον πρώτο κύκλο θεραπείας), επιδείνωση της PA και λοιμώξεις, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι πιο συχνές ADRs μετά τη χορήγηση MabThera σε κλινικές μελέτες ήταν οι αντιδράσεις οι σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) (ανατρέξτε στον Πίνακα 2). Μεταξύ των 3189 ασθενών που έλαβαν MabThera, 1135 (36 %) εκδήλωσαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR) με 733/3189 (23%) των ασθενών να εκδηλώνει τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR) μετά από την πρώτη έγχυση της αρχικής έκθεσής του στο MabThera. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μειώθηκε με τις επόμενες εγχύσεις. Σε κλινικές δοκιμές λιγότεροι από 1% (17/3189) των ασθενών παρουσίασαν μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR). Δεν παρατηρήθηκαν Βαθμού 4 κατά CTC αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs), ούτε και θάνατος εξαιτίας αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs) στις κλινικές δοκιμές. Το ποσοστό των Βαθμού 3 κατά CTC συμβαμάτων, καθώς και των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας μειώθηκαν με τους κύκλους και ήταν σπάνιες μετά από τον 3^ο κύκλο. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Έχουν αναφερθεί σοβαρές

σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Σε μία δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια της ταχύτερης έγχυσης MabThera σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι δεν εμφάνισαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα 24 ωρών από την πρώτη μελετηθείσα έγχυση επιτρεπόταν να λάβουν έγχυση διάρκειας 2 ωρών του MabThera. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αντίδρασης κατά την έγχυση σε βιολογική θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αποκλείστηκαν από την ένταξη στη μελέτη. Η επίπτωση, οι τύποι και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν σε συμφωνία με όσα είχαν παρατηρηθεί ιστορικά. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs).

Λοιμώξεις

Ο συνολικός ρυθμός εμφάνισης λοιμώξεων ήταν περίπου 94 ανά 100 ασθενείς-έτη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αφορούσαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και του ουροποιητικού. Η επίπτωση των λοιμώξεων, οι οποίες ήταν σοβαρές ή απαιτούσαν ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ήταν περίπου 4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων δεν παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά από πολλαπλούς κύκλους MabThera. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης στις ομάδες του MabThera συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία αυτοάνοσων νόσων. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες εκτός ενδείξεων αυτοάνοσες νόσους, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και της αγγειίτιδας.

Σε ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα που λαμβάνουν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β (βλέπε λέμφωμα μη-Hodgkin's). Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης πολύ σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς με PA που λαμβάνουν MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Σοβαρές καρδιακές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν MabThera συγκριτικά με 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά των ασθενών με καρδιακές αντιδράσεις (όλες ή σοβαρές) δεν αυξήθηκαν με τους πολλαπλούς κύκλους θεραπείας.

Νευρολογικά συμβλήματα

Έχουν αναφερθεί συμβλήματα συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES) / συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκειμένης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Ουδετεροπενία

Περιστατικά ουδετεροπενίας παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με MabThera, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικά και ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα. Η ουδετεροπενία μπορεί να συμβεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο περιόδους των κλινικών μελετών, 0,94% (13/1382) των ασθενών που έλαβαν MabThera και 0,27% (2/731) των ασθενών με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρή ουδετεροπενία.

Ουδετεροπενικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων αυτών με όψιμη, βαριά, εμμένουσα ουδετεροπενία, έχουν σπάνια αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μερικά από τα οποία είχαν συσχετισθεί με θανατηφόρες λοιμώξεις.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Υπογαμμασφαιριναιμία (IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των συνολικών λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων μετά την ανάπτυξη της χαμηλής IgG ή IgM (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αυθόρμητων και βιβλιογραφικών περιστατικών υπογαμμασφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των Β κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες.

Εμπειρία από την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Επαγωγή της ύφεσης

Ενενήντα εννέα ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για επαγωγή της ύφεσης στη GPA και την MPA σε μια κλινική δοκιμή με MabThera (375 mg/m² μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και γλυκοκορτικοειδή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που παρατίθενται στον Πίνακα 3 ήταν όλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ στην ομάδα του MabThera και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες, σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν MabThera για επαγωγή της ύφεσης στη GPA και την MPA, και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης.

Οργανικό Σύστημα	Ριτουξιμάμπη (n=99)
Ανεπιθύμητη ενέργεια	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Θρομβοπενία	7%
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Διάρροια	18%
Δυσπεψία	6%
Δυσκοιλιότητα	5%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Περιφερικό οίδημα	16%
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	5%
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Ουρολοίμωξη	7%
Βρογχίτιδα	5%
Έρπης ζωστήρας	5%
Ρινοφαρυγγίτιδα	5%
Παρακλινικές εξετάσεις	
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	6%
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Υπερκαλιαιμία	5%
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μυϊκοί σπασμοί	18%
Αρθραλγία	15%
Οσφυαλγία	10%
Μυϊκή αδυναμία	5%
Μυοσκελετικός πόνος	5%
Πόνος στα άκρα	5%
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	10%
Τρόμος	10%
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Αϋπνία	14%

Οργανικό Σύστημα	Ριτουξιμάμπη (n=99)
Ανεπιθύμητη ενέργεια	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Βήχας	12%
Δύσπνοια	11%
Επίσταξη	11%
Ρινική συμφόρηση	6%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Ακμή	7%
Αγγειακές διαταραχές	
Υπέρταση	12%
Έξαλη	5%

Θεραπεία συντήρησης

Σε μια επιπλέον κλινική μελέτη, συνολικά 57 ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA και MPA, με ύφεση νόσου, έλαβαν θεραπεία με Mabthera για συντήρηση της ύφεσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν MabThera για θεραπεία συντήρησης στη GPA και την MPA, και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης.

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Ριτουξιμάμπη (n=57)
Ανεπιθύμητη ενέργεια ¹	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Βρογχίτιδα	14%
Ρινίτιδα	5%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πυρεξία	9%
Γριπώδης συνδρομή	5%
Περιφερικό οίδημα	5%
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Διάρροια	7%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Δύσπνοια	9%
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ²	12%
¹ Τα συμβάματα θεωρήθηκαν ADRs μόνο μετά από ενδελεχή αξιολόγηση και όπου η αιτιώδης σχέση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του ανεπιθύμητου συμβάντος ήταν τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα.	
² Λεπτομέρειες για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρέχονται στην ενότητα της περιγραφής επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.	

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του MabThera στις εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA / MPA. Συνολικά, 4% των ασθενών στο σκέλος του MabThera εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος του MabThera ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης. Κανένας ασθενής στο σκέλος του MabThera δεν είχε θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάματα που θεωρήθηκαν ως ADRs ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και λοιμώξεις.

Σε μια μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας, 97 ασθενείς με GPA / MPA έλαβαν θεραπεία με MabThera (μέση τιμή 8 εγχύσεις [εύρος 1-28]) για διάστημα έως 4 έτη, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική και την κρίση του γιατρού τους. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του MabThera στη PA και GPA / MPA και δεν αναφέρθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στην κλινική δοκιμή που μελετήθηκε η επαγωγή της ύφεσης σε σοβαρή, ενεργό GPA και MPA, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ορίστηκαν ως οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν εμφανίζεται εντός 24 ωρών από την έγχυση και θεωρείται, από τους ερευνητές, σχετιζόμενο με την έγχυση στον πληθυσμό ασφαλείας. Από τους 99 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera, 12 (12%) παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR). Όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν Βαθμού 1 ή 2 κατά CTC. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, έξαψη, ερεθισμό του φάρυγγα, και τρόμο. Το MabThera χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή, τα οποία μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα αυτών των συμβάντων.

Στη κλινική δοκιμή της θεραπείας συντήρησης, 7/57 (12%) ασθενείς στο σκέλος του MabThera παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια ή μετά την πρώτη έγχυση (9%) και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις (<4%). Όλα τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν ήπια ή μέτρια και τα περισσότερα από αυτά αναφέρθηκαν από τις Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου και τις Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, των Κατηγοριών/Οργανικών Συστημάτων (SOC).

Λοιμώξεις

Στην κλινική δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης, η οποία περιελάμβανε 99 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων ήταν περίπου 237 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 197 - 285) στο 6-μηνών πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αποτελούνταν κυρίως από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, έρπη ζωστήρα και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν περίπου 25 ανά 100 ασθενείς-έτη. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του MabThera ήταν η πνευμονία σε συχνότητα 4%.

Στη κλινική δοκιμή της θεραπείας συντήρησης, 30/57 (53%) ασθενείς στο σκέλος του MabThera παρουσίασαν λοιμώξεις. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων, οποιουδήποτε βαθμού, ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών. Οι λοιμώξεις ήταν κατά κύριο λόγο ήπιες έως μέτριες. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στο σκέλος του MabThera περιελάμβαναν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και έρπητα ζωστήρα. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη (περίπου 12%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του MabThera ήταν ήπια ή μέτρια βρογχίτιδα.

Κακοήθειες

Στην κλινική δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας σε ασθενείς που έλαβαν MabThera σε κλινική μελέτη στην κοκκιομάτωση με πολυαγγειίτιδα και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ήταν 2,00 ανά 100 ασθενείς-έτη με κοινή ημερομηνία λήξης στη δοκιμή (η οποία ήταν ο τελευταίος ασθενής να έχει ολοκληρώσει την περίοδο παρακολούθησης). Βάσει τυποποιημένων αναλογιών συχνότητας, η συχνότητα εμφάνισης των κακοηθειών φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε προηγουμένως σε ασθενείς με σχετιζόμενη ANCA αγγειίτιδα.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Στην κλινική δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης καρδιακά συμβάματα εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 273 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 149-470), κατά το 6-μηνών πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η συχνότητα των σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων ήταν 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 3 -15). Τα συχνότερα αναφερόμενα περιστατικά ήταν ταχυκαρδία (4%) και κολπική μαρμαρυγή (3%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Νευρολογικά συμβάματα

Έχουν αναφερθεί συμβάματα συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES)/συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS) σε αυτοάνοσα νοσήματα. Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκειμένης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Ένας μικρός αριθμός περιστατικών επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με κοκκιομάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που λάμβαναν MabThera μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία (IgA, IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με κοκκιομάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Το ποσοστό των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκε μετά την εκδήλωση χαμηλών επιπέδων IgA, IgG ή IgM.

Στην κλινική δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης, στους 6 μήνες, στην ομάδα του MabThera, 27%, 58% και 51% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης στην αρχή της θεραπείας, είχαν χαμηλά επίπεδα IgA, IgG και IgM, αντίστοιχα σε σύγκριση με το 25%, 50% και 46% στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης.

Στη κλινική δοκιμή της θεραπείας συντήρησης δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ή μειώσεις στα επίπεδα ολικής ανοσοσφαιρίνης, IgG, IgM ή IgA καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής.

Ουδετεροπενία

Στην κλινική δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης, το 24% των ασθενών στην ομάδα του MabThera (εφάπαξ κύκλου) και το 23% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης εμφάνισαν ουδετεροπενία βαθμού 3 κατά CTC ή μεγαλύτερου. Η ουδετεροπενία δεν σχετίστηκε με μία παρατηρούμενη αύξηση σοβαρής λοίμωξης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera.

Στη κλινική δοκιμή της θεραπείας συντήρησης, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας όλων των βαθμών ήταν 0% για τους ασθενείς που έλαβαν MabThera έναντι 5% για τους ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Εμπειρία από την κοινή πέμφιγα

Σύνοψη προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας του MabThera σε συνδυασμό με βραχείας διάρκειας, χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία ασθενών με κοινή πέμφιγα μελετήθηκε σε μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη που περιελάμβανε 38 ασθενείς με κοινή πέμφιγα (PV), τυχαιοποιημένους στην ομάδα του Mabthera. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του Mabthera έλαβαν μια αρχική δόση 1000mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη 1000 mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 15 της Μελέτης. Δόσεις συντήρησης 500 mg ενδοφλεβίως χορηγήθηκαν τους μήνες 12 και 18. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 1000mg ενδοφλεβίως τη στιγμή της υποτροπής (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το προφίλ ασφαλείας του MabThera σε ασθενείς με PV ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με RA και GPA / MPA.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που παρατίθενται στον Πίνακα 5 ήταν όλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ στους ασθενείς με PV που έλαβαν MabThera, με $\geq 2\%$ απόλυτη διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ομάδας που έλαβε MabThera και της ομάδας που έλαβε την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης έως το μήνα 24. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου για τους ασθενείς με κοινή πέμφιγα, από την κλινική μελέτη, που έλαβαν MabThera, έως το μήνα 24.

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα Ανεπιθύμητη Ενέργεια	MabThera + χαμηλή δόση πρεδνιζόνης (n = 38)
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*	58%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αλωπεκία	13%
Κνησμός	5%
Κνίδωση	5%
Διαταραχές του δέρματος	5%
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Επιμένουσα καταθλιπτική διαταραχή	13%
Μείζων κατάθλιψη	5%
Ευερεθιστότητα	5%
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Λοίμωξη από ιό έρπητα	8%
Έρπης ζωστήρας	5%
Στοματικός έρπης	5%
Επιπεφυκίτιδα	5%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Κόπωση	8%
Πυρετός	5%
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Κεφαλαλγία	5%
Ζάλη	5%
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Άλγος άνω κοιλίας	5%
Καρδιακές διαταραχές	
Ταχυκαρδία	5%
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστή- ματος και του συνδετικού ιστού	
Μυοσκελετικό άλγος	5%

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Θήλωμα του δέρματος	5%
* Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιελάμβαναν τα συμπτώματα που συλλέχθηκαν στην επόμενη προγραμματισμένη επίσκεψη μετά από κάθε έγχυση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν την ημέρα της έγχυσης ή μια ημέρα μετά. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση / Προτιμώμενοι Όροι, περιελάμβαναν κεφαλαλγίες, ρίγη, υψηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία, εξασθένιση και πόνο.	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις στην κλινική μελέτη της κοινής πέμφιγας ήταν συχνές (58%). Σχεδόν όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες. Το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ήταν 29% (11 ασθενείς), 40% (15 ασθενείς), 13% (5 ασθενείς) και 10% (4 ασθενείς) μετά την πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε από τη θεραπεία εξαιτίας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν παρόμοια σε είδος και σοβαρότητα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με RA και GPA / MPA.

Λοιμώξεις

Δεκατέσσερις ασθενείς (37%) στην ομάδα του MabThera εμφάνισαν λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία σε σύγκριση με 15 ασθενείς (42%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του MabThera ήταν λοιμώξεις απλού έρπητα και ζωστήρα, η βρογχίτιδα, η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, η μυκητιασική λοίμωξη και η επιπεφυκίτιδα. Τρεις ασθενείς (8%) στην ομάδα του MabThera εμφάνισαν συνολικά 5 σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, λοίμωξη θρόμβωση, λοίμωξη μεσοσπονδυλίου δίσκου, πνευμονική λοίμωξη, σήψη από σταφυλόκοκκο) και ένας ασθενής (3%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διατίθεται περιορισμένη εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση του MabThera, η οποία έχει μελετηθεί έως σήμερα σε ανθρώπους είναι 5.000 mg (2.250 mg/m²), τα οποία μελετήθηκαν σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε ασθενείς με ΧΛΛ. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετα θέματα ασφάλειας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως την έγχυση και να παρακολουθούνται στενά.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος πέντε περιστατικά υπερδοσολογίας με MabThera έχουν αναφερθεί. Για τα τρία περιστατικά δεν αναφέρθηκε ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι δύο ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν συμπτώματα ομοιάζουσα της γρίπης με δόση 1,8 g rituximab και θανατηφόρα αναπνευστική ανεπάρκεια με δόση 2 g rituximab.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01X C02

Το rituximab συνδέεται ειδικά με το διαμεμβρανικό αντιγόνο, CD20, μία μη-γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη, που εντοπίζεται στα προ-B και ώριμα B λεμφοκύτταρα. Το αντιγόνο εκφράζεται σε ποσοστό > 95 % επί του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων B κυτταρικής σειράς (NHLs).

Το CD20 ανευρίσκεται τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα κακοήγη B λεμφοκύτταρα, όχι όμως και στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα προ-B κύτταρα, τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα ή άλλους φυσιολογικούς ιστούς. Αυτό το αντιγόνο δεν ενδοκυττώνεται μετά τη σύνδεση με το αντίσωμα και δεν αποπίπτει από την κυτταρική επιφάνεια. Το CD20 δεν κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερο αντιγόνο και έτσι, δεν ανταγωνίζεται για τη σύνδεση με το αντίσωμα.

Το τμήμα Fab του rituximab συνδέεται με το αντιγόνο CD20 των B λεμφοκυττάρων και το τμήμα Fc μπορεί να επιστρατεύσει ανοσολογικούς δραστικούς μηχανισμούς με σκοπό τη διαμεσολάβηση στη λύση των B λεμφοκυττάρων. Πιθανοί μηχανισμοί της διαμεσολαβούμενης κυτταρικής λύσεως περιλαμβάνουν κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) που προκύπτει από τη σύνδεση C1q, και κυτταροτοξικότητα μέσω κυτταρικής ανοσίας εξαρτώμενης από το αντίσωμα (ADCC) που προκαλείται από έναν ή περισσότερους από τους Fcγ υποδοχείς της επιφάνειας των κοκκιοκυττάρων, μακροφάγων και NK κυττάρων. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η σύνδεση του rituximab στο CD20 αντιγόνο των B λεμφοκυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Ο αριθμός των περιφερικών B λεμφοκυττάρων μειώθηκε κάτω του φυσιολογικού μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης της πρώτης δόσης MabThera. Σε ασθενείς υπό θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, η ανάκτηση των B κυττάρων άρχισε μέσα σε 6 μήνες από την αγωγή και γενικά επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, αν και σε ορισμένους ασθενείς αυτό μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (μέχρι ενός διάμεσου χρόνου ανάκτησης 23 μηνών μετά τη θεραπεία εφόδου). Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε άμεση μείωση των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα μετά από δύο εγχύσεις MabThera 1000 mg μεταξύ των οποίων μεσολάβησε διάστημα 14 ημερών. Ο αριθμός των περιφερικών B κυττάρων αρχίζει να αυξάνει από την εβδομάδα 24 και ένδειξη ανάκαμψης παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών μέχρι την 40^η εβδομάδα, όταν το MabThera χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Μικρό ποσοστό ασθενών εμφάνισε παρατεταμένη μείωση του αριθμού των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα, η οποία διήρκεσε 2 ή περισσότερα χρόνια μετά από την τελευταία δόση του MabThera. Στους ασθενείς με κοκκιομάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, ο αριθμός των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα μειώθηκε σε <10 κύτταρα/μL μετά από δύο εβδομαδιαίες εγχύσεις rituximab 375 mg/m², και παρέμεινε σε αυτό το επίπεδο στους περισσότερους ασθενείς έως το χρονικό σημείο των 6 μηνών. Η πλειοψηφία των ασθενών (81%) παρουσίασε ενδείξεις ανάκτησης των B κυττάρων, με μέτρηση >10 κύτταρα/μL έως τον μήνα 12, και αυξήθηκε στο 87% των ασθενών μέχρι τον μήνα 18.

Κλινική εμπειρία σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Οξώδες λέμφωμα

Μονοθεραπεία

Αρχική αγωγή, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Στην κύρια δοκιμή, 166 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία χαμηλής κακοήθειας ή οξώδες NHL B κυτταρικής σειράς έλαβαν 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall

response rate, ORR) ανήλθε, στον πληθυσμό πρόθεσης θεραπείας (intend-to-treat, ITT), σε 48 % (CI₉₅ % 41 % - 56 %) με ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης 6 % (complete response, CR) και μερικής ανταπόκρισης (partial response, PR) 42 %. Ο προβλεπόμενος διάμεσος χρόνος εξέλιξης (TTP) σε ανταποκρινόμενους ασθενείς ανήλθε σε 13,0 μήνες. Σε μία ανάλυση υποομάδας, το ORR ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με ιστολογικούς υπότυπους IWF B, C και D, εν συγκρίσει με τον υπότυπο IWF A (58 % έναντι 12 %). Ήταν επίσης υψηλότερο σε ασθενείς στους οποίους η μεγαλύτερη βλάβη ήταν < 5 cm έναντι αυτών που ήταν > 7 cm στη μέγιστη διάμετρο (53 % έναντι 38 %) και υψηλότερο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο ευαίσθητη στη χημειοθεραπεία συγκριτικά με τους ασθενείς με υποτροπή χημειο-ανθεκτική (καθορισθείσα ως διάρκεια ανταπόκρισης < 3 μήνες) (50 % έναντι 22 %). Το ORR σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (ABMT) ήταν 78 % έναντι 43 % σε ασθενείς χωρίς ABMT. Η ηλικία, το φύλο, η επιθετικότητα του λεμφώματος, η αρχική διάγνωση, η παρουσία ή η απουσία ογκώδους νόσου, η υψηλή ή η φυσιολογική LDH καθώς και η παρουσία εξωλεμφαδενικής νόσου δεν είχαν στατιστικώς σημαντική επίπτωση (ακριβής δοκιμασία Fisher) στην ανταπόκριση στο MabThera. Σημειώθηκε στατιστικώς σημαντικός συσχετισμός μεταξύ των ποσοστών ανταπόκρισης και της συμμετοχής του μυελού των οστών. 40 % των ασθενών με συμμετοχή του μυελού των οστών ανταποκρίθηκαν συγκριτικά με 59 % των ασθενών χωρίς συμμετοχή του μυελού των οστών (p=0,0186). Το εύρημα αυτό δεν υποστηρίχθηκε από κατά στάδια ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης στην οποία οι ακόλουθοι παράγοντες χαρακτηρίζονταν ως προγνωστικοί παράγοντες: ιστολογικός τύπος, θετικό bcl-2 κατά την έναρξη της αγωγής, αντίσταση στην τελευταία χημειοθεραπεία και ογκώδης νόσος.

Αρχική αγωγή, εβδομαδιαίως για 8 δόσεις

Σε μία πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους, 37 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία, χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες Β κυτταρικής σειράς NHL έλαβαν 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί οκτώ δόσεις. Το ORR ήταν 57 % (CI₉₅ % Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) 41 % – 73 %, CR 14 %, PR 43 %) με προβλεπόμενο διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 19,4 μήνες (εύρος 5,3 έως 38,9 μήνες).

Αρχική αγωγή, ογκώδης νόσος, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Σε δεδομένα συλλεχθέντα από τρεις δοκιμές, 39 ασθενείς σε υποτροπή ή με ανθεκτική στη χημειοθεραπεία ογκώδη νόσο (διάμετρος μεμονωμένης αλλοίωσης ≥ 10 cm), χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες Β κυτταρικής σειράς NHL έλαβαν 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί τέσσερις δόσεις. Το ORR ήταν 36 % (CI₉₅ % 21 % – 51 %, CR 3 %, PR 33 %) με διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 9,6 μήνες (εύρος 4,5 έως 26,8 μήνες).

Επαναληπτική αγωγή, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Σε μία πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους, 58 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες Β κυτταρικής σειράς NHL, οι οποίοι είχαν επιτύχει αντικειμενική κλινική ανταπόκριση σε προηγούμενη αγωγή με MabThera, έλαβαν επαναληπτικά 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί τέσσερις δόσεις. Τρεις από τους ασθενείς είχαν λάβει δύο κύκλους MabThera πριν την έναρξή τους και έτσι τους δόθηκε τρίτος κύκλος στη μελέτη. Δύο ασθενείς έλαβαν επαναληπτικά αγωγή δύο φορές στη μελέτη. Για τις 60 επαναληπτικές χορηγήσεις της μελέτης, το ORR ήταν 38 % (CI₉₅ % 26 % – 51 %, 10 % CR, 28 % PR) με προβλεπόμενο διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 17,8 μηνών (εύρος 5,4 – 26,6). Η σύγκριση με τον TTP που επιτυγχάνεται μετά από τον προηγούμενο κύκλο με MabThera (12,4 μήνες) είναι ευνοϊκή.

Αρχική αγωγή, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Σε μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 322 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία CVP (κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m², βινκριστίνη 1,4 mg/m² έως μέγιστο 2 mg την ημέρα 1, και πρεδνιζολόνη 40 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή MabThera 375 mg/m² σε συνδυασμό με CVP (R-CVP). Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα κάθε θεραπευτικού κύκλου. Συνολικά 321 ασθενείς (162 R-CVP, 159 CVP) έλαβαν αγωγή και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 53 μήνες. Το R-CVP επέφερε σημαντικό όφελος έναντι του CVP όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, χρόνος έως την αποτυχία της

αγωγής (27 μήνες έναντι 6,6 μηνών, $p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η αναλογία ασθενών με ανταπόκριση όγκων (CR, CRu, PR) ήταν σημαντικά υψηλότερος ($p < 0,0001$ δοκιμασία χ τετράγωνο) στην ομάδα R-CVP (80,9 %) απ' ό,τι στη ομάδα CVP (57,2 %). Η θεραπεία με R-CVP επιμήκυνε σημαντικά το χρόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο συγκριτικά με CVP, 33,6 μήνες και 14,7 μήνες, αντίστοιχα ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 37,7 μήνες στην ομάδα R-CVP και 13,5 μήνες στην ομάδα CVP ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank).

Η διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων σε σχέση με τη συνολική επιβίωση έδειξε κλινικά ισχυρή διαφορά ($p = 0,029$, δοκιμασία log-rank με στρωματοποίηση από το κέντρο). Τα ποσοστά επιβίωσης στους 53 μήνες ήταν 80,9 % για τους ασθενείς στην ομάδα R-CVP συγκριτικά με το 71,1 % των ασθενών στην ομάδα CVP.

Τα αποτελέσματα από άλλες τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε το MabThera σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας εκτός από CVP (CHOP, MCP, CHVP/Ιντερφερόνη- α) έδειξαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταποκρίσεων, σε παραμέτρους εξαρτώμενες από το χρόνο καθώς επίσης και στη συνολική επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα από τις 4 μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων από τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν το όφελος του MabThera σε διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας στο οζώδες λέμφωμα

Μελέτη	Θεραπεία, N	Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης μήνες	ORR, %	CR, %	Διάμεσοι TTF/PFS/EFS μήνες	Ποσοστά OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Διάμεσος TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53-μήνες 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Διάμεσος TTF: 2,6 έτη Δεν επιτεύχθηκε p < 0,001	18-μήνες 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Διάμεση PFS: 28,8 Δεν επιτεύχθηκε p < 0,0001	48-μήνες 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Διάμεση EFS: 36 Δεν επιτεύχθηκε p < 0,0001	42-μήνες 84 91 p = 0,029

EFS- Επιβίωση Ελεύθερη Συμβαμάτων

TTP – Χρόνος έως την εξέλιξη ή το θάνατο

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη

TTF – Χρόνος έως την Αποτυχία της Θεραπείας

Ποσοστά OS – Ποσοστά επιβίωσης κατά το χρόνο των αναλύσεων

Θεραπεία συντήρησης

Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή φάσης III 1.193 ασθενείς με μη προθεραπευμένο προχωρημένο οζώδες λέμφωμα έλαβαν θεραπεία εφόδου με R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ή R-FCM (n=44), σύμφωνα με την εκλογή του ερευνητή. Το σύνολο 1.078 ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου, 1.018 από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=505) ή παρατήρησης (n=513). Οι δύο θεραπευτικές ομάδες ήταν καλά ισορροπημένες αναφορικά με τα χαρακτηριστικά της έναρξης και της κατάστασης της νόσου. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera απαρτίστηκε από εφάπαξ χορήγηση MabThera σε 375 mg/m² επιφάνειας σώματος που χορηγήθηκε κάθε 2 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστη περίοδο 2 ετών.

Η προκαθορισμένη πρωτογενής ανάλυση διεξήχθη στοδιάμεσο χρόνο παρακολούθησης 25 μηνών από την τυχαιοποίηση, η θεραπεία συντήρησης με MabThera είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του ερευνητή της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) συγκριτικά με την παρατήρηση σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα (Πίνακας 7).

Επίσης παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος από τη θεραπεία συντήρησης με MabThera για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων (EFS), το χρόνο έως την

επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNLT), το χρόνο έως την επόμενη χημειοθεραπεία (TNCT) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) στην πρωτογενή ανάλυση (Πίνακας 7).

Δεδομένα από παρατεταμένη παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης (διάμεση παρακολούθηση 9 έτη) επιβεβαίωσαν το μακροπρόθεσμο όφελος της θεραπείας συντήρησης με MabThera στην PFS, την EFS, το TNLT και το TNCT (Πίνακας 7).

Πίνακας 7 Σύνοψη των στοιχείων αποτελεσματικότητας για τη συντήρηση με MabThera έναντι της παρατήρησης από την πρωτογενή ανάλυση που καθορίστηκε από το πρωτόκολλο και μετά από 9 έτη διάμεση παρακολούθηση (τελική ανάλυση)

	Πρωτογενής Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 25 μήνες)		Τελική Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 9.0 έτη)	
	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505
Πρωταρχική αποτελεσματικότητα Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	4.06 έτη	10.49 έτη
	<0.0001 0.50 (0.39, 0.64) 50%		<0.0001 0.61 (0.52, 0.73) 39%	
Δευτερεύουσα αποτελεσματικότητα Συνολική επιβίωση (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	ME	ME
	0.7246 0.89 (0.45, 1.74) 11%		0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6%	
Επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	38 μήνες	ME	4.04 έτη	9.25 έτη
	<0.0001 0.54 (0.43, 0.69) 46%		<0.0001 0.64 (0.54, 0.76) 36%	
TNLT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	6.11 years	ME
	0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39%		<0.0001 0.66 (0.55, 0.78) 34%	
TNCT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	9.32 έτη	ME
	0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40%		0.0004 0.71 (0.59, 0.86) 39%	
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	55%	74%	61%	79%
	<0.0001 2.33 (1.73, 3.15)		<0.0001 2.43 (1.84, 3.22)	
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu)* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	48%	67%	53%	67%
	<0.0001 2.21 (1.65, 2.94)		<0.0001 2.34 (1.80, 3.03)	

* στο τέλος της συντήρησης / παρατήρησης. αποτελέσματα τελικής ανάλυσης με βάση τη διάμεση παρακολούθηση των 73 μηνών.

ME: Μη επιτεύξιμο στον χρόνο του κλινικού cut-off, TNCT: χρόνος έως την επόμενη χημειοθεραπεία, TNLT: χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera έδειξε σταθερά όφελος σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που μελετήθηκαν: φύλο (άνδρας, γυναίκα) ηλικία (< 60 έτη, ≥ 60 έτη), βαθμός στην κλίμακα FLIPI (≤ 1, 2 ή ≥ 3), θεραπεία εφόδου (R-CHOP, R-CVP ή R-FCM) και ανεξάρτητα από την ποιότητα της ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου (CR, CRu ή PR). Επεξηγηματικές αναλύσεις του

όφελους της θεραπείας συντήρησης έδειξαν μία σαφώς μικρότερη δράση σε ηλικιωμένους ασθενείς (>70 ετών), εντούτοις τα μεγέθη των δειγμάτων ήταν μικρά.

Υποτροπιάζον/Ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή φάσης III, τυχαιοποιήθηκαν 465 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα σε μία πρώτη φάση σε αρχική θεραπεία είτε με CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη, n=231) είτε με MabThera συν CHOP (R-CHOP, n=234). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλώς ισορροπημένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της αγωγής και την κατάσταση της νόσου. Συνολικά 334 ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ή μερική ύφεση μετά την αρχική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε μία δεύτερη φάση σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=167) ή σε παρατήρηση (n=167). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera συνίστατο σε εφάπαξ έγχυση MabThera σε δόση 375 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη κάθε 3 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και στα δύο μέρη της μελέτης. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 31 μηνών των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην αρχική φάση, το R-CHOP βελτίωσε σημαντικά το αποτέλεσμα σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες οζώδες λέμφωμα συγκριτικά με το CHOP (βλέπε Πίνακα 8).

Πίνακας 8 Φάση εφόδου: επισκόπηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας για CHOP έναντι R-CHOP (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 31 μήνες)

	CHOP	R-CHOP	Τιμή p	Μείωση Κινδύνου ¹⁾
Πρωτεύουσα αποτελεσματικότητα				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Δδ
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Δδ
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Δδ

¹⁾ Οι υπολογισμοί έγιναν βάσει αναλογίας κινδύνου

²⁾ Τελευταία ογκολογική ανταπόκριση σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Ο «πρωτογενής» στατιστικός έλεγχος για την «ανταπόκριση» ήταν ο έλεγχος τάσης της CR έναντι της PR έναντι της μη ανταπόκρισης (p < 0,0001)

Συντομογραφίες: Δδ:δεν διατίθεται, ORR: συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη φάση συντήρησης της μελέτης, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 28 μήνες από την τυχαιοποίηση της συντήρησης. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera οδήγησε σε κλινικά σχετική και στατιστικά σημαντική βελτίωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, PFS, (χρόνος από την τυχαιοποίηση της συντήρησης έως την υποτροπή, την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο) συγκρινόμενη με την παρατήρηση μόνη (p < 0,0001 δοκιμασία log-rank). Η διάμεση PFS ήταν 42,2 μήνες στο σκέλος συντήρησης του MabThera συγκριτικά με 14,3 μήνες στο σκέλος παρατήρησης. Χρησιμοποιώντας ανάλυση Cox παλινδρόμησης, ο κίνδυνος εμφάνισης εξελισσόμενης νόσου ή θανάτου μειώθηκε κατά 61 % με τη θεραπεία συντήρησης με MabThera συγκριτικά με την παρατήρηση (95 % CI: 45 %-72 %). Στους 12 μήνες, τα ποσοστά απουσίας εξέλιξης, υπολογισμένα με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier, ήταν 78 % στην ομάδα συντήρησης με MabThera, έναντι 57 % στην ομάδα παρακολούθησης. Σε μία ανάλυση της συνολικής επιβίωσης επιβεβαιώθηκε το σημαντικό όφελος της συντήρησης με MabThera έναντι της παρατήρησης (p=0,0039 δοκιμασία log-rank). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 56 % (95 % CI: 22 %-75 %).

Πίνακας 9 Φάση συντήρησης: επισκόπηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας MabThera έναντι παρατήρησης (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 28 μήνες)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier Διάμεσου Χρόνου έως Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου
	Παρατήρηση (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Συνολική επιβίωση	ΔΕ	ΔΕ	0,0039	56 %
Χρόνος έως νέα θεραπεία κατά του λεμφώματος	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Επιβίωση απουσία νόσου ^α	16,5	53,7	0,0003	67 %
Ανάλυση υποομάδων PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	ΔΕ	ΔΕ	0,0348	55 %
R-CHOP	ΔΕ	ΔΕ	0,0482	56 %

ΔΕ: δεν επιτεύχθηκε, ^α: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που πέτυχαν CR

Το όφελος από την αγωγή συντήρησης με MabThera επιβεβαιώθηκε σε όλες τις υποομάδες που αναλύθηκαν, ανεξαρτήτως αρχικού θεραπευτικού σχήματος (CHOP ή R-CHOP) ή ποιότητας ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία (CR ή PR) (Πίνακας 9). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera παρέτεινε σημαντικά τη διάμεση PFS σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με CHOP (διάμεση PFS 37,5 μήνες έναντι 11,6 μηνών, $p < 0,0001$), καθώς και σε εκείνους που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με R-CHOP (διάμεση PFS 51,9 μήνες έναντι 22,1 μηνών, $p = 0,0071$). Παρόλο που οι υποομάδες ήταν μικρές, η αγωγή συντήρησης με MabThera παρείχε σημαντικό όφελος όσον αφορά στη συνολική επιβίωση, τόσο στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο CHOP, όσο και στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο R-CHOP, αν και για την επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης, απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης.

Μη-Hodgkin διάγντο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή, χορηγήθηκε η συνήθης χημειοθεραπεία CHOP (κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m^2 , δοξορουβικίνη 50 mg/m^2 , βινκριστίνη $1,4 \text{ mg/m}^2$ έως μέγιστο 2 mg την ημέρα 1, και πρεδνιζόνη 40 mg/m^2 /ημέρα τις ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή MabThera 375 mg/m^2 μαζί με CHOP (R-CHOP) σε συνολικά 399 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 60 έως 80 ετών) με διάγντο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα του θεραπευτικού κύκλου.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς (197 CHOP, 202 R-CHOP) και είχε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 31 μηνών. Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλώς ισορροπημένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της αγωγής και την κατάσταση της νόσου. Στην τελική ανάλυση επιβεβαιώθηκε ότι η αγωγή με R-CHOP σχετίστηκε με κλινικώς στατιστικώς σημαντική βελτίωση της διάρκειας της επιβίωσης απουσία συμβαμάτων (την κύρια παράμετρο αποτελεσματικότητας, όπου ως συμβάματα ορίζονταν ο θάνατος, η υποτροπή ή η εξέλιξη του λεμφώματος ή η έναρξη νέας αγωγής για την αντιμετώπιση του λεμφώματος) ($p = 0,0001$). Η διάμεση διάρκεια επιβίωσης απουσία συμβαμάτων, υπολογισμένη με βάση τη μέθοδο Kaplan Meier, ήταν 35 μήνες για το σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 13 μήνες για το

σκέλος CHOP, γεγονός που αντιπροσωπεύει μείωση του κινδύνου κατά 41 %. Στους 24 μήνες, οι υπολογισμοί για τη συνολική επιβίωση ήταν 68,2 % στο σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 57,4 % στο σκέλος CHOP. Σε μία επακόλουθη ανάλυση της διάρκειας της συνολικής επιβίωσης, που πραγματοποιήθηκε με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, επιβεβαιώθηκε το όφελος από την αγωγή με R-CHOP έναντι της αγωγής με CHOP ($p = 0,0071$), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση κινδύνου κατά 32 %.

Η ανάλυση όλων των δευτερευουσών παραμέτρων (ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωση χωρίς εξέλιξη, επιβίωση απουσία νόσου, διάρκεια ανταπόκρισης) επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα της αγωγής με το R-CHOP συγκριτικά με το CHOP. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης μετά τον 8^ο κύκλο, ήταν 76,2 % στην ομάδα του R-CHOP και 62,4 % στην ομάδα του CHOP ($p=0,0028$). Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου μειώθηκε κατά 46 % και ο κίνδυνος υποτροπής κατά 51 %. Σε όλες τις υποομάδες ασθενών (φύλο, ηλικία, προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης - IPI, στάδιο Ann Arbor, ECOG, $\beta 2$ μικροσφαιρίνη, LDH, λευκοματίνη, Β-συμπτώματα, ογκώδης νόσος, εξωαδενικές εντοπίσεις, συμμετοχή του μυελού των οστών), οι αναλογίες κινδύνου για την επιβίωση απουσία συμβαμάτων και τη συνολική επιβίωση (R-CHOP συγκριτικά με CHOP) ήταν μικρότερα από 0,83 και 0,95 αντίστοιχα. Το R-CHOP συσχετίστηκε με βελτιώσεις στο αποτέλεσμα για αμφότερες τις ομάδες ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου σύμφωνα με τον προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία Διεθνής Προγνωστικό Δείκτη - IPI.

Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

Από τους 67 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για ανθρώπινα αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA), δεν καταγράφηκε κανένα θετικό αποτέλεσμα. Από τους 356 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA), ποσοστό 1,1 % (4 ασθενείς) ήταν θετικοί.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σε δύο ανοικτές τυχαιοποιημένες δοκιμές, το σύνολο των 817 ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ και 552 ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικοί, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία FC (φλουδαραβίνη 25 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 250 mg/m², ημέρες 1-3) κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους ή MabThera σε συνδυασμό με FC (R-FC). Το MabThera χορηγήθηκε σε δόση των 375 mg/m² κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου μία μέρα πριν τη χημειοθεραπεία και σε δόση των 500 mg/m² την ημέρα 1 κάθε επακόλουθου θεραπευτικού κύκλου. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς με υποτροπή/ανθεκτικοί σε ΧΛΛ, εφόσον είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα ή αν ήταν ανθεκτικοί (ορίζεται ως η αποτυχία ώστε να επιτευχθεί μερική ύφεση για τουλάχιστον 6 μήνες) στη φλουδαραβίνη ή σε οποιοδήποτε νουκλεοσιδικό ανάλογο. Ένα σύνολο 810 ασθενών (403 R-FC, 407 FC) για τη μελέτη πρώτης γραμμής (Πίνακας 10α και Πίνακας 10β) και 552 ασθενείς (276 R-FC, 276 FC) για τη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (Πίνακας 11) αναλύθηκε για αποτελεσματικότητα.

Στη μελέτη πρώτης γραμμής, μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 48,1 μήνες, το διάμεσο PFS ήταν 55 μήνες στην ομάδα R-FC και 33 μήνες στην ομάδα FC ($p < 0,0001$, log-rank test). Οι αναλύσεις της συνολικής επιβίωσης έδειξαν σημαντικό όφελος στην αγωγή με R-FC συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία FC μόνο ($p=0,0319$, log-rank test) (Πίνακας 10α).

Το όφελος στο PFS βάσει κινδύνου νόσου στην έναρξη παρατηρήθηκε στις περισσότερες υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν (δηλαδή στάδια Binet A-C) και επιβεβαιώθηκε με πιο μακροχρόνια παρακολούθηση (Πίνακας 10β).

Πίνακας 10α Πρώτης γραμμής θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Επισκόπηση δεδομένων αποτελεσματικότητας MabThera και FC έναντι μόνο FC
- διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 48,1 μήνες

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός με τη μέθοδο Kaplan-Meier του Διάμεσου Χρόνου έως το Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Συνολική επιβίωση	ΔΕ	ΔΕ	0,0319	27 %
Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	72,6 %	85,8 %	<0,0001	n.a.
Ποσοστά CR	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Χρόνος έως τη χορήγηση νέας θεραπείας	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Το ποσοστό ανταπόκρισης και τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (CR) αναλύθηκαν με τη δοκιμασία χ τετράγωνο. ΔΕ:

Δεν επιτεύχθηκε, n.a. : Δεν εφαρμόζεται

*: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR

** : εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Πίνακας 10β Πρώτης γραμμής θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Λόγοι κινδύνου της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με το στάδιο Binet (ITT) - διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 48,1 μήνες

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	Αριθμός ασθενών		Λόγος Κινδύνου (95 % CI)	Τιμή p (δοκιμασία Wald, χωρίς προσαρμογή)
	FC	R-FC		
Binet στάδιο A	22	18	0,39 (0,15, 0,98)	0,0442
Binet στάδιο B	259	263	0,52 (0,41, 0,66)	<0,0001
Binet στάδιο C	126	126	0,68 (0,49, 0,95)	0,0224

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν 30,6 μήνες στην ομάδα R-FC και 20,6 μήνες στην ομάδα FC (p=0,0002, δοκιμασία log-rank). Το όφελος αναφορικά με το PFS παρατηρήθηκε σε όλες σχεδόν τις υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν σύμφωνα με τον κίνδυνο νόσου στην έναρξη. Μία μικρή αλλά όχι σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση αναφέρθηκε στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC.

Πίνακας 11 Θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας σε ασθενείς με υποτροπή/ ανθεκτικούς - Επισκόπηση δεδομένων αποτελεσματικότητας MabThera και FC έναντι μόνο FC (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 25,3 μήνες)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός με τη μέθοδο Kaplan-Meier του Διάμεσου Χρόνου έως το Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Συνολική επιβίωση	51,9	ΔΕ	0,2874	17 %
Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων	19,3	28,7	0,0002	36 %
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Ποσοστά CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Χρόνος έως τη χορήγηση νέας θεραπείας για τη ΧΛΛ	34,2	ΔΕ	0,0024	35 %

Το ποσοστό ανταπόκρισης και τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (CR) αναλύθηκαν με τη δοκιμασία χ τετράγωνο.

*: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR,

ΔΕ: Δεν επιτεύχθηκε

n.a.: Δεν εφαρμόζεται

** : εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Αποτελέσματα από άλλες υποστηρικτικές μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκε το MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα (συμπεριλαμβανομένων των CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine και cladribine) για τη θεραπεία ασθενών μη προθεραπευμένων και/ή σε υποτροπή/ανθεκτικών με ΧΛΛ, έδειξαν επίσης υψηλά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης με όφελος αναφορικά με τα ποσοστά για το PFS, αν και με αρκετά υψηλότερη τοξικότητα (ιδιαίτερα μυελοτοξικότητα). Αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση του MabThera με οποιαδήποτε χημειοθεραπεία.

Δεδομένα σε περίπου 180 ασθενείς προθεραπευμένους με MabThera έδειξαν κλινικό όφελος (συμπεριλαμβανομένης της CR) και είναι υποστηρικτικά για επαναληπτική αγωγή με MabThera.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλαγεί από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με MabThera σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με οζώδες λέμφωμα και ΧΛΛ. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση

Κλινική εμπειρία στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του MabThera στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και σημείων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας τεκμηριώθηκε σε μία κύρια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική δοκιμή (Δοκιμή 1).

Η δοκιμή 1 αξιολόγησε 517 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με αναστολέα TNF. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου

Ρευματολογίας (ACR). Το MabThera χορηγήθηκε ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις σε διάστημα 15 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν 2 x 1000 mg ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με MTX. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα 60 mg από στόματος πρεδνιζόνη τις ημέρες 2-7 και 30 mg τις ημέρες 8-14 μετά την πρώτη έγχυση. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τιμή ανταπόκρισης ACR20 την 24^η εβδομάδα. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε και μετά την εβδομάδα 24 για την μακροχρόνια αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων της μελέτης στα οποία συμπεριλαμβάνεται και η ακτινολογική εξέλιξη της νόσου σε 56 εβδομάδες και σε 104 εβδομάδες. Κατά το διάστημα αυτό, 81 % των ασθενών από την αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν MabThera μεταξύ των εβδομάδων 24 και 56, στα πλαίσια του πρωτοκόλλου μίας ανοικτής μελέτης παράτασης θεραπείας.

Οι δοκιμές του MabThera σε ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα (ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη, αλλά χωρίς ακόμη να έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα TNF) εκπλήρωσαν τα κύρια καταληκτικά σημεία. Το MabThera δεν ενδείκνυται για αυτούς τους ασθενείς, καθώς τα δεδομένα ασφάλειας για μακροχρόνια θεραπεία με MabThera είναι ανεπαρκή, συγκεκριμένα αναφορικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών και ΠΠΛ.

Εκβαση ενεργότητας νόσου

Το MabThera σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη αύξησε σημαντικά την αναλογία των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον μία 20 % βελτίωση της επίδοσης ACR συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη (Πίνακας 12). Σε όλες τις μελέτες ανάπτυξης, το όφελος της αγωγής ήταν παρόμοιο στους ασθενείς ανεξαρτήτως της ηλικίας, του φύλου, της επιφάνειας σώματος, της φυλής, του αριθμού προηγούμενων θεραπειών ή της κατάστασης της νόσου.

Σημειώθηκαν επίσης κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις όλων των ατομικών παραμέτρων ACR (αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, συνολική αξιολόγηση ασθενούς και γιατρού, δείκτες ανικανότητας (HAQ), αξιολόγηση άλγους και C-Reactive Proteins (mg/dL).

Πίνακας 12 Αποτελέσματα κλινικής ανταπόκρισης στο κύριο καταληκτικό σημείο στη Δοκιμή 1 (ITT πληθυσμός)

	Αποτέλεσμα†	Εικονικό φάρμακο+MTX N= 201	MabThera +MTX (2 x 1000 mg) N= 298
Δοκιμή 1			
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Ανταπόκριση EULAR (Καλή/Μέτρια)	44 (22%)	193 (65%)***
	Μέση μεταβολή του DAS	-0,34	-1,83***

† Αποτέλεσμα στις 24 εβδομάδες

Σημαντική διαφορά από εικονικό φάρμακο + MTX στο κύριο καταληκτικό σημείο: ***p ≤ 0,0001

Οι ασθενείς που έλαβαν MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της τιμής της δραστηριότητας της νόσου (DAS28) απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη (Πίνακας 12). Παρομοίως, σε όλες τις μελέτες μία καλή έως μέτρια ανταπόκριση κατά τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο για την αντιμετώπιση των Ρευματισμών (EULAR) επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους ασθενείς που έλαβαν MabThera και μεθοτρεξάτη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη μόνο (Πίνακας 12).

Ακτινολογική ανταπόκριση

Η δομική βλάβη στην άρθρωση εξετάστηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp (mTSS) αλλά και των επιμέρους παραμέτρων αυτής δηλ. τη βαθμολόγηση των διαβρώσεων & της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος.

Στη Δοκιμή 1 που διεξήχθη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με αναστολείς TNF, η χορήγηση MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη έδειξαν σημαντικά μειωμένη ακτινολογική εξέλιξη σε σχέση με τους ασθενείς που αρχικά λάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη τις 56 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που αρχικά λάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη, το 81 % έλαβε MabThera είτε ως θεραπεία διάσωσης μεταξύ των εβδομάδων 16-24 ή στη μελέτη παράτασης της θεραπείας, πριν την εβδομάδα 56. Υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν ως αρχική θεραπεία MabThera /μεθοτρεξάτη δεν είχαν επίσης εξέλιξη στον αριθμό των διαβρώσεων κατά τη διάρκεια των 56 εβδομάδων (Πίνακας 13).

Πίνακας 13 Ακτινολογικά αποτελέσματα σε 1 έτος (πληθυσμός mITT)

	Εικονικό φάρμακο+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
Δοκιμή 1	(n = 184)	(n = 273)
Μέση μεταβολή από την έναρξη:		
Τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά sharp	2,30	1,01*
Βαθμολόγηση διαβρώσεων	1,32	0,60*
Βαθμολόγηση στένωσης μεσάρθριου διαστήματος	0.98	0,41**
Ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη	46%	53%, NS
Ποσοστό ασθενών χωρίς μεταβολή διαβρώσεων	52%	60%*, NS

150 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX στη Δοκιμή 1 έλαβαν τουλάχιστον ένα κύκλο RTX + MTX έως ένα έτος

* P <0,05, ** p <0,001. Σύντμηση: NS: μη σημαντικό

Η αναστολή του ρυθμού εξέλιξης της δομικής βλάβης στην άρθρωση, παρατηρήθηκε επίσης μακροπρόθεσμα. Ακτινολογική ανάλυση στα 2 έτη στη Δοκιμή 1 αποδεικνύει τη σημαντικά μειωμένη εξέλιξη της δομικής βλάβης της άρθρωσης σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη μόνο, καθώς και ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη της αρθρικής βλάβης κατά την περίοδο 2 ετών.

Αποτελέσματα στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στον δείκτη ανικανότητας (HAQ – DI) και κόπωσης (FACIT-Fatigue) (Πίνακας 11), σε ασθενείς που έλαβαν MabThera συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη. Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν MabThera και πέτυχαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) στο HAQ-DI (όπως και ορίζεται ως μείωση του δείκτη > 0,22) ήταν επίσης υψηλότερα από αυτά των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (Πίνακας 14).

Αποδείχθηκε επίσης σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία ήταν επίσης επιδεικνύοντας τη σημαντική βελτίωση της σωματικής υγείας (PHS) και της νοητικής υγείας (MHS) και στις 2 παραμέτρους του SF-36. Επιπλέον, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών πέτυχαν MCIDs για αυτές τις βαθμολογίες (Πίνακας 14).

Πίνακας 14 Αποτελέσματα στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής την εβδομάδα 24 στη Δοκιμή 1

Αποτέλεσμα†	Εικονικό φάρμακο+MTX n=201	MabThera +MTX (2 x 1000 mg) n=298
Μέση μεταβολή σε HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Μέση μεταβολή σε FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Μέση μεταβολή σε SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Μέση μεταβολή σε SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Αποτελέσματα στις 24 εβδομάδες

Σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο στο αρχικό χρονικό σημείο: * p <0.05, ** p <0,001 *** ≤ p 0,0001
MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Αποτελεσματικότητα σε οροθετικούς ασθενείς (RF και ή αντι-CCP)

Οι οροθετικοί ασθενείς με Ρευματοειδή Παράγοντα (RF) και/ή αντισώματα έναντι των Κυκλικών Κιτρουλινιωμένων Πεπτιδίων (anti-CCP) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη παρουσίασαν ενισχυμένη ανταπόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν αρνητικοί και στα δύο.

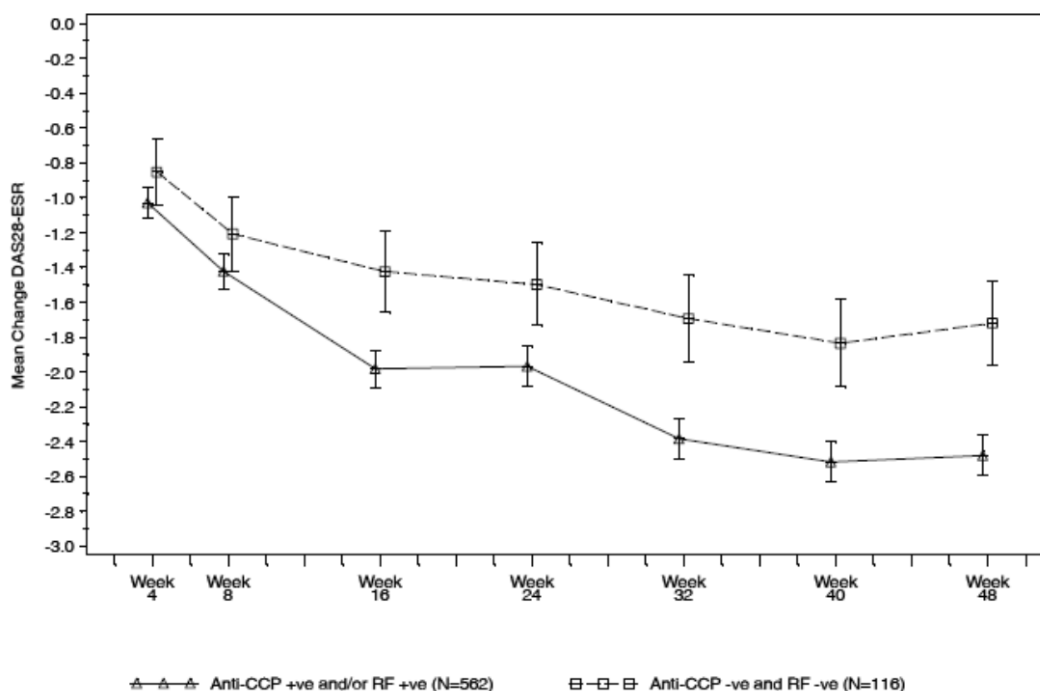
Η θεραπευτική ανταπόκριση σε ασθενείς που έλαβαν MabThera αναλύθηκαν με βάση την κατάσταση αυτοαντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Την Εβδομάδα 24, ασθενείς που ήταν οροθετικοί σε RF και/ή σε αντι-CCP στην έναρξη της μελέτης είχαν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα επίτευξης ανταποκρίσεων ACR20 και 50 συγκριτικά με τους οροαρνητικούς ασθενείς (p = 0,0312 και p = 0,0096) (Πίνακας 15). Τα ευρήματα αυτά αναπαράγονται στην Εβδομάδα 48, όπου η οροθετικότητα αύξησε επίσης σημαντικά την πιθανότητα επίτευξης ACR70. Κατά την εβδομάδα 48 οι οροθετικοί ασθενείς ήταν 2-3 φορές πιο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση ACR συγκριτικά με τους οροαρνητικούς ασθενείς. Οι οροθετικοί ασθενείς είχαν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της DAS28 ESR-σε σύγκριση με τους οροαρνητικούς ασθενείς (Σχήμα 1).

Πίνακας 15 Αποτελεσματικότητα της κατάστασης σε σχέση με την οροθετικότητα

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
	Οροθετικοί (n=514)	Οροαρνητικοί (n=106)	Οροθετικοί (n=506)	Οροαρνητικοί (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
Ανταπόκριση κατά EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Μέση μεταβολή DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Τα επίπεδα σημαντικότητας ορίστηκαν ως *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001.

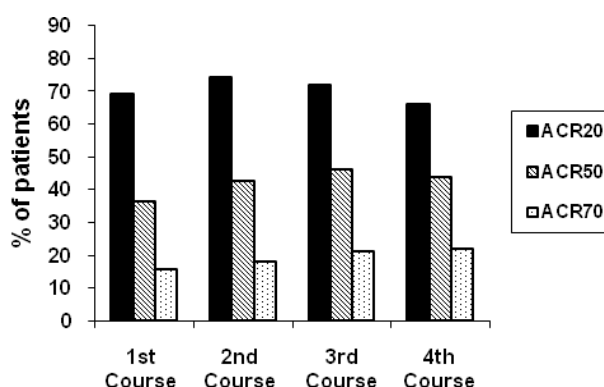
Σχήμα 1: Μεταβολή από την έναρξη της DAS28-ESR της κατάστασης αυτοαντισώματος από την έναρξη:



Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα με πολλαπλούς κύκλους θεραπείας

Η θεραπεία με MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε πολλαπλούς κύκλους θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα τη συνεχή βελτίωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως υποδεικνύεται από τις ανταποκρίσεις ACR, DAS28 ESR-και EULAR τα οποία ήταν εμφανή σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που μελετήθηκαν (Εικόνα 2). Παρατηρήθηκε διαρκής βελτίωση της φυσιολογικής λειτουργίας, όπως υποδεικνύεται από τη βαθμολογία HAQ-DI και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε MCID για HAQ-DI.

Σχήμα 2: Ανταποκρίσεις ACR για 4 κύκλους θεραπείας (24 εβδομάδες μετά από κάθε κύκλο (σε κάθε ασθενή, σε κάθε επίσκεψη) σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους αναστολείς TNF (n=146)



Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

Ένα σύνολο 392/3095 (12,7 %) ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν θετικοί για ADA σε κλινικές μελέτες μετά τη θεραπεία με MabThera. Η εμφάνιση ADA δεν συσχετίστηκε με κλινική επιδείνωση ή με αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων στις επακόλουθες εγχύσεις στην πλειοψηφία των ασθενών. Η παρουσία των ADA μπορεί να συσχετισθεί με την επιδείνωση των αντιδράσεων έγχυσης ή των αλλεργικών αντιδράσεων μετά τη δεύτερη έγχυση των επακόλουθων κύκλων θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με MabThera σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με αυτοάνοση αρθρίτιδα. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Κλινική εμπειρία στην κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Επαγωγή της ύφεσης

Συνολικά 197 ασθενείς ηλικίας 15 ετών ή μεγαλύτεροι με σοβαρή, ενεργή κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (75%) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (24%) εντάχθηκαν και έλαβαν αγωγή σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, δοκιμή μη κατωτερότητας με δραστικό φάρμακο σύγκρισης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη ημερησίως (2mg/kg/ημέρα) για 3-6 μήνες είτε MabThera (375 mg/m²) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς στο σκέλος της κυκλοφωσφαμίδης έλαβαν θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι ασθενείς και από τα δύο σκέλη έλαβαν 1000 mg ενδοφλέβιας (IV) ώσης μεθυλπρεδνιζολόνης (ή άλλη ισοδύναμη δόση γλυκοκορτικοειδούς) ανά ημέρα για 1 έως 3 ημέρες, ακολουθούμενη από του στόματος πρεδνιζόνη (1 mg/kg / ημέρα, όχι παραπάνω από 80 mg/ημέρα). Η σταδιακή μείωση της πρεδνιζόνης επρόκειτο να ολοκληρωθεί 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας της δοκιμής.

Η πρωταρχική μέτρηση έκβασης ήταν η επίτευξη πλήρους ύφεσης στους 6 μήνες που ορίζεται ως Βαθμολογία Ενεργότητας της Αγγειίτιδας με κοκκιωμάτωση Wegener κατά Birmingham (BVAS / WG) από το 0, και χωρίς θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Το προκαθορισμένο περιθώριο μη-κατωτερότητας για τη διαφορά της θεραπείας ήταν 20%. Η δοκιμή έδειξε μη κατωτερότητα του MabThera προς την κυκλοφωσφαμίδη για πλήρη ύφεση (CR) στους 6 μήνες (Πίνακας 16).

Αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, όσο και στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο (Πίνακας 17).

Πίνακας 16 Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν πλήρη ύφεση σε 6 μήνες (Πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας, ITT*)

	MabThera (n = 99)	Κυκλοφωσφαμίδη (n = 98)	Διαφορά θεραπείας (MabThera- Κυκλοφωσφαμίδης)
Ποσοστό	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^β ΔΕ (-3,2%, 24,3%) ^α
- ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης. - * Χειρότερη απόδοση ^α Καταδείχθηκε μη κατωτερότητα εφόσον το κατώτερο όριο (-3,2%) ήταν υψηλότερο από το προκαθορισμένο όριο μη-κατωτερότητας (-20%). ^β Το 95,1% διάστημα εμπιστοσύνης αντικατοπτρίζει ένα επιπλέον 0,001 άλφα, το οποίο εξηγεί την ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσματικότητας.			

Πίνακας 17 Πλήρης ύφεση σε 6–μήνες σύμφωνα με την κατάσταση της νόσου

	MabThera	Κυκλοφωσφαμίδη	Διαφορά (ΔΕ 95%)
Όλοι οι ασθενείς	n=99	n=98	
Νεοδιαγνωσθέντες	n=48	n=48	
Υποτροπιάζοντες	n=51	n=50	
Πλήρης ύφεση			
Όλοι οι ασθενείς	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Νεοδιαγνωσθέντες	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6, 15,3)
Υποτροπιάζοντες	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Εφαρμόζεται ο υπολογισμός της χειρότερης περίπτωσης για τους ασθενείς με ελλιπή δεδομένα

Πλήρης ύφεση στους 12 και 18 μήνες

Στην ομάδα του MabThera, το 48% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 12 μήνες, και το 39% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 18 μήνες. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη (ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη για τη διατήρηση της πλήρους ύφεσης), το 39% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 12 μήνες, και το 33% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 18 μήνες. Από το 12^ο μήνα έως το 18^ο μήνα, παρατηρήθηκαν 8 υποτροπές στην ομάδα του MabThera συγκριτικά με τέσσερις στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Συνολικά 23/99 (23%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με MabThera στη δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης, βρέθηκαν θετικοί για ADA στους 18 μήνες. Κανένας από τους 99 ασθενείς που έλαβαν MabThera δεν ήταν ADA θετικός κατά τον αρχικό έλεγχο. Δεν υπήρξε εμφανής αρνητική επίδραση της παρουσίας ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στη δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης.

Θεραπεία συντήρησης

Συνολικά 117 ασθενείς (88 με GPA, 24 με MPA και 5 με νεφρικά περιορισμένη, σχετιζόμενη με ANCA αγγειίτιδα) σε ύφεση της νόσου, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν αζαθειοπρίνη (59 ασθενείς) ή MabThera (58 ασθενείς) σε μια προοπτική, πολυκεντρική, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν ήταν ηλικίας 21 έως 75 ετών και είχαν νεοδιαγνωσθείσα ή υποτροπιάζουσα ασθένεια σε πλήρη ύφεση μετά από συνδυασμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και ώση κυκλοφωσφαμίδης. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν ANCA-θετικοί στη διάγνωση ή κατά τη διάρκεια των κύκλων της νόσου τους, είχαν ιστολογικώς επιβεβαιωμένη νεκρωτική αγγειίτιδα μικρών αγγείων με κλινικό φαινότυπο GPA / MPA ή νεφρικά περιορισμένη, αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA ή και τα δύο.

Η θεραπεία επαγωγής ύφεσης περιελάμβανε IV πρεδνιζόνη, χορηγούμενη σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, της οποίας προηγήθηκαν σε μερικούς ασθενείς ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και ώση κυκλοφωσφαμίδης, μέχρις ότου επιτευχθεί ύφεση μετά από 4 έως 6 μήνες. Εκείνη τη στιγμή και μέσα σε μέγιστο διάστημα ενός μήνα μετά την τελευταία ώση κυκλοφωσφαμίδης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν είτε MabThera (δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 500 mg με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων (την ημέρα 1 και την ημέρα 15) ακολουθούμενες από 500 mg IV κάθε 6 μήνες για 18 μήνες) ή αζαθειοπρίνη (χορηγούμενη από το στόμα σε δόση 2 mg / kg / ημέρα για 12 μήνες, στη συνέχεια 1,5 mg / kg / ημέρα για 6 μήνες και τέλος 1 mg / kg / ημέρα για 4 μήνες (διακοπή της θεραπείας μετά από αυτούς τους 22 μήνες)). Η θεραπεία με πρεδνιζόνη ακολούθησε σταδιακή μείωση της δοσολογίας και στη συνέχεια διατηρήθηκε σε χαμηλή δόση (περίπου 5 mg την ημέρα) για τουλάχιστον 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Η σταδιακή μείωση της δόσης της πρεδνιζόνης και η απόφαση για διακοπή της θεραπείας με πρεδνιζόνη μετά τον 18ο μήνα αφέθηκαν στην κρίση του ερευνητή.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν έως τον 28^ο μήνα (10 ή 6 μήνες, αντίστοιχα, μετά την τελευταία έγχυση MabThera ή δόση αζαθειοπρίνης). Προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* απαιτήθηκε για όλους τους ασθενείς με αριθμό CD4 + T-λεμφοκυττάρων μικρότερο από 250 ανά κυβικό χιλιοστό.

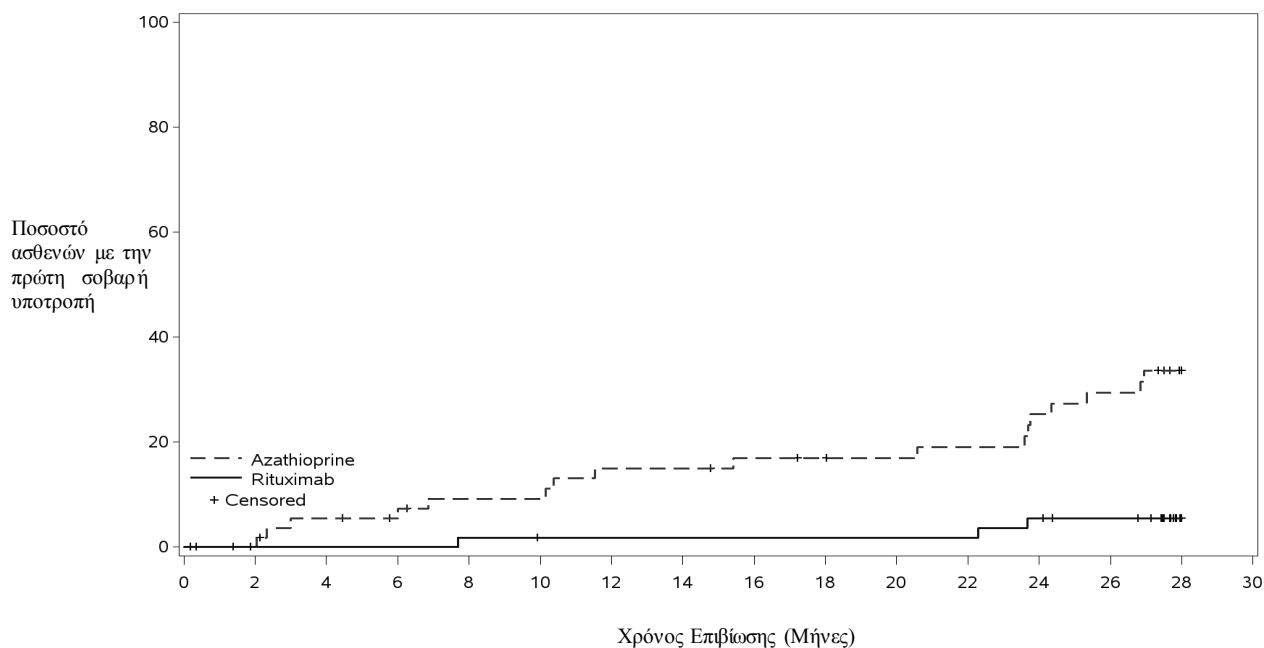
Το πρωταρχικό μέτρο έκβασης ήταν το ποσοστό σοβαρής υποτροπής τον 28^ο μήνα.

Αποτελέσματα

Τον 28^ο μήνα, σοβαρή υποτροπή (που καθορίζεται από την επανεμφάνιση κλινικών και / ή εργαστηριακών σημείων ενεργότητας αγγειίτιδας ([BVAS]> 0) που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπάρκεια οργάνου ή βλάβη ή θα μπορούσε να είναι απειλητική για τη ζωή), παρουσιάστηκε σε 3 ασθενείς (5%) στην ομάδα του MabThera και σε 17 ασθενείς (29%) στην ομάδα της αζαθειοπρίνης (p = 0,0007). Μικρές υποτροπές (όχι απειλητικές για τη ζωή και χωρίς σοβαρή βλάβη οργάνων) παρατηρήθηκαν σε επτά ασθενείς στην ομάδα του MabThera (12%) και σε οκτώ ασθενείς στην ομάδα της αζαθειοπρίνης (14%).

Οι αθροιστικές καμπύλες των ποσοστών συχνότητας εμφάνισης έδειξαν ότι ο χρόνος μέχρι την πρώτη σοβαρή υποτροπή ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με MabThera ξεκινώντας από τον 2^ο μήνα και διατηρήθηκε μέχρι τον 28^ο μήνα (Σχήμα 3).

Σχήμα 3: Αθροιστική συχνότητα εμφάνισης του χρόνου για την πρώτη σοβαρή υποτροπή



Αριθμός Ασθενών με Σοβαρή Υποτροπή																
Azathioprine	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	
Αριθμός Ασθενών σε κίνδυνο																
Azathioprine	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	

Σημείωση: Οι ασθενείς αποκόπηκαν (censored) το μήνα 28 αν δεν είχαν εμφανίσει κανένα συμβάν.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Συνολικά 6/34 (18%) ασθενείς που έλαβαν MabThera από την κλινική δοκιμή θεραπείας συντήρησης ανέπτυξαν ADA. Δεν υπήρξαν εμφανείς αρνητικές επιπτώσεις της παρουσίας ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στην κλινική δοκιμή της θεραπείας συντήρησης.

Κλινική εμπειρία στην κοινή πέμφιγα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του MabThera σε συνδυασμό με βραχείας διάρκειας, χαμηλής δόσης θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη) αξιολογήθηκαν σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή πέμφιγα (74 με κοινή πέμφιγα [PV] και 16 με φυλλώδη πέμφιγα [PF]) σε αυτή την τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Οι ασθενείς ήταν μεταξύ 19 και 79 ετών και δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες για πέμφιγα. Στον πληθυσμό της κοινής πέμφιγας, 5 (13%) ασθενείς στην ομάδα του MabThera και 3 (8%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, είχαν μέτρια νόσο και 33 (87%) ασθενείς στην ομάδα του

MabThera και 33 (92%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, είχαν σοβαρή νόσο, σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου, όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια ταξινόμησης του Harman.

Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση τη σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξη (μέτρια ή σοβαρή) και τυχαιοποιήθηκαν 1: 1 για να λάβουν είτε MabThera και χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του MabThera έλαβαν αρχική ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg MabThera κατά την Ημέρα 1 της Μελέτης σε συνδυασμό με 0,5 mg / kg / ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη με σταδιακή μείωση της δόσης σε διάστημα 3 μηνών εάν είχαν μέτρια νόσο ή 1 mg / kg / ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη, με σταδιακή μείωση της δόσης σε διάστημα 6 μηνών εάν είχαν σοβαρή νόσο και μια δεύτερη ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg την Ημέρα 15 της Μελέτης. Οι εγχύσεις συντήρησης 500 mg MabThera χορηγήθηκαν στους μήνες 12 και 18. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, έλαβαν αρχικά 1 mg / kg / ημέρα από του στόματος χορηγούμενη πρεδνιζόνη, η οποία μειώθηκε σε διάστημα 12 μηνών εάν είχαν μέτρια νόσο ή 1,5 mg / kg / ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη, με σταδιακή μείωση της δόσης σε διάστημα 18 μηνών εάν είχαν σοβαρή νόσο. Οι ασθενείς στην ομάδα του MabThera που υποτροπίασαν μπορούσαν να λάβουν μια επιπρόσθετη έγχυση MabThera 1000 mg σε συνδυασμό με επανέναρξη ή κλιμακούμενη δόση πρεδνιζόνης. Οι εγχύσεις συντήρησης και υποτροπής χορηγήθηκαν όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την προηγούμενη έγχυση.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η πλήρης ύφεση (πλήρης επιθηλιοποίηση και απουσία νέων και/ ή εγκατεστημένων αλλοιώσεων) το μήνα 24, χωρίς τη χρήση θεραπείας με πρεδνιζόνη για δύο μήνες ή περισσότερο (CRoff για ≥ 2 μήνες).

Αποτελέσματα

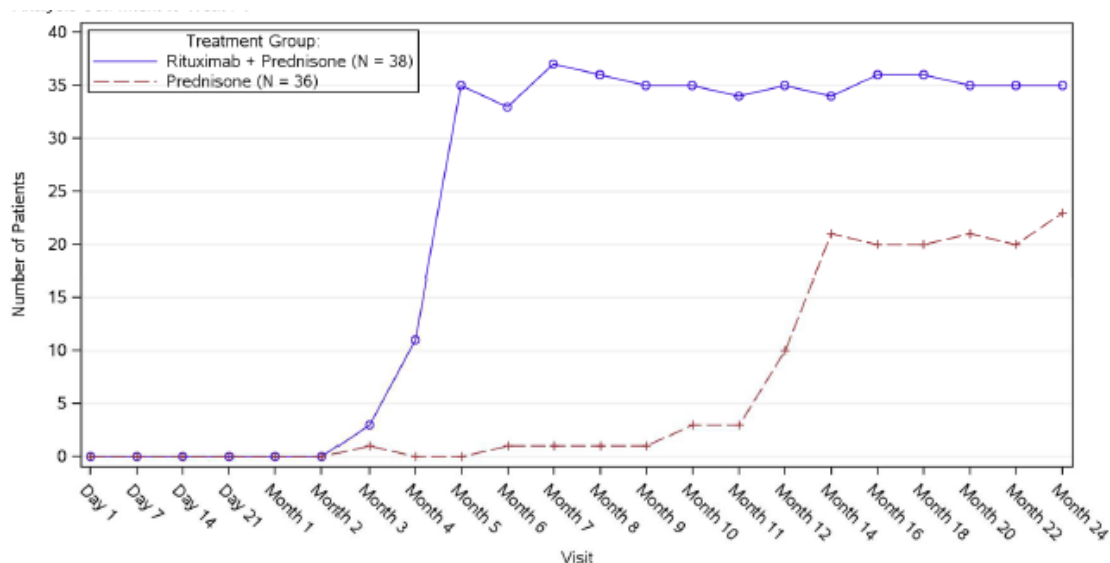
Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του MabThera και της χαμηλής δόσης πρεδνιζόνης έναντι της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης στην επίτευξη CRoff ≥ 2 μήνες, το μήνα 24, σε ασθενείς με PV (βλ. Πίνακα 18).

Πίνακας 18 Ποσοστό ασθενών με PV που πέτυχαν πλήρη ύφεση, χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή για δυο μήνες ή περισσότερο, το μήνα 24 (Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, ITT - PV)

	Rituximab + Πρεδνιζόνη N=38	Πρεδνιζόνη N=36	p-value ^a	95% CI ^b
Αριθμός ανταποκριθέντων (ποσοστό ανταπόκρισης [%])	34 (89.5%)	10 (27.8%)	<0.0001	61.7% (38.4, 76.5)
^a p-value is from Fisher's exact test with mid-p correction ^b 95% confidence interval is corrected Newcombe interval				

Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν rituximab συν χαμηλή δόση πρεδνιζόνης, και έμειναν χωρίς θεραπεία με πρεδνιζόνη ή σε θεραπεία με ελάχιστη δόση (δόση πρεδνιζόνης 10 mg ή μικρότερη ημερησίως) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 μηνών, δείχνει ότι το MabThera μειώνει την ανάγκη για στεροειδή (Σχήμα 4).

Σχήμα 4 Αριθμός ασθενών χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή με θεραπεία ελάχιστης δόσης κορτικοστεροειδών ($\leq 10\text{mg} / \text{ημέρα}$) σε σχέση με την πάροδο του χρόνου



Post-hoc αναδρομική εργαστηριακή αξιολόγηση

Ένα σύνολο 19/34 (56%) ασθενείς με PV που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera, βρέθηκαν θετικοί για ADA αντισώματα στους 18 μήνες. Η κλινική σημασία του σχηματισμού ADA σε ασθενείς με PV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με MabThera είναι ασαφής.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μη-Hodgkin λέμφωμα

Βασισμένη σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 298 ασθενείς με NHL που έλαβαν εφάπαξ ή πολλαπλές έγχυσεις MabThera ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (εφαρμοσμένες δόσεις MabThera κυμάνθηκαν από 100 έως 500 mg/m^2), οι συνήθεις υπολογισμοί του πληθυσμού μη ειδικής αποβολής (CL_1), ειδικής αποβολής (CL_2) που πιθανώς προέκυψαν από τα B κύτταρα ή από το φορτίο του όγκου και ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (V_1) ήταν 0,14 L/ημέρα, 0,59 L/ημέρα και 2,7 L/ημέρα, αντίστοιχα. Ο υπολογισμένος διάμεσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του MabThera ήταν 22 ημέρες (εύρος 6,1 έως 52 ημέρες). Το σύνολο των θετικών κυττάρων CD19 κατά την έναρξη και το μέγεθος των μετρήσιμων καρκινικών βλαβών συντέλεσαν σε μερική μεταβλητότητα της CL_2 του MabThera σε δεδομένα από 161 ασθενείς που έλαβαν 375 mg/m^2 , ως μία ενδοφλέβια έγχυση 4 εβδομαδιαίων δόσεων. Οι ασθενείς με μεγαλύτερο σύνολο θετικών κυττάρων CD19 ή καρκινικές βλάβες είχαν υψηλότερη CL_2 . Εντούτοις, ένα μεγάλο μέρος μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων παρέμεινε για την CL_2 , μετά από διόρθωση για τα θετικά κύτταρα CD19 ή το μέγεθος της καρκινικής βλάβης. Ο V_1 ποικίλλει με την επιφάνεια σώματος (BSA) και τη θεραπεία με CHOP. Αυτή η μεταβλητότητα του V_1 (27,1 % και 19,0 %) που προκύπτει από το εύρος της BSA (1,53 έως 2,32 m^2) και της ταυτόχρονης θεραπείας με CHOP, αντίστοιχα, ήταν σχετικά μικρή. Η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η φυσική κατάσταση κατά WHO δεν είχαν επίδραση στη φαρμακοκινητική του MabThera. Αυτή η ανάλυση συνιστά ότι η προσαρμογή δόσης του MabThera με οποιεσδήποτε δοκιμασμένες συμμεταβλητές δεν αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στη φαρμακοκινητική του μεταβλητότητα.

Το MabThera που χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση στη δόση των 375 mg/m^2 σε εβδομαδιαία διαστήματα 4 δόσεων σε 203 ασθενείς με NHL μη προθεραπευόμενους με MabThera, απέδωσε μέση C_{max} μετά την τέταρτη έγχυση 486 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (εύρος, 77,5 έως 996,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Το rituximab ήταν ανιχνεύσιμο στον ορό των ασθενών 3-6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας θεραπείας.

Μετά τη χορήγηση του MabThera στη δόση των 375 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση σε εβδομαδιαία διαστήματα 4 δόσεων σε 37 ασθενείς με NHL, η μέση C_{max} αυξήθηκε με την κάθε διαδοχική έγχυση να κυμαίνεται από μία μέση τιμή 243 µg/mL (εύρος, 16 – 582 µg/mL) μετά την πρώτη έγχυση έως 550 µg/mL (εύρος, 171 – 1177 µg/mL) μετά την όγδοη έγχυση.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του MabThera όταν χορηγείται σε 6 εγχύσεις των 375 mg/m² σε συνδυασμό με 6 κύκλους χημειοθεραπείας με CHOP ήταν παρόμοιο με αυτό του MabThera ως μονοθεραπεία.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Το rituximab χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση στη δόση των 375 mg/m² στον πρώτο κύκλο, αυξήθηκε σε 500 mg/m² σε κάθε κύκλο για 5 δόσεις σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Η μέση C_{max} (N=15) ήταν 408 µg/mL (εύρος, 97 – 764 µg/mL) μετά την πέμπτη έγχυση 500 mg/m² και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 32 ημέρες (εύρος, 14 – 62 ημέρες).

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Μετά από δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera σε μία δόση 1000 mg, σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν 20,8 ημέρες (εύρος, 8,58 έως 35,9 ημέρες), η μέση συστηματική κάθαρση ήταν 0,23 L/ημέρα (εύρος, 0,091 έως 0,67 L/ημέρα) και ο μέσος όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 4,6 l (εύρος 1,7 έως 7,51 L).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των ίδιων δεδομένων έδωσε παρόμοιες μέσες τιμές για συστηματική κάθαρση και χρόνο ημίσειας ζωής, 0,26 L/ημέρα και 20,4 ημέρες αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η BSA και το φύλο ήταν οι πλέον σημαντικές συµμεταβλητές που ερµηνεύουν την µεταξύ των ατόµων µεταβλητότητα στις φαρµακοκινητικές παραµέτρους. Μετά την προσαρµογή της BSA, τα άρρενα άτοµα είχαν µεγαλύτερο όγκο κατανοµής και ταχύτερη κάθαρση από τα θήλεα άτοµα. Αυτές οι σχετιζόµενες µε το γένος φαρµακοκινητικές διαφορές δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σηµαντικές και δεν απαιτείται προσαρµογή της δόσης. Δεν είναι διαθέσιµα φαρµακοκινητικά δεδοµένα σε ασθενείς µε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Η φαρμακοκινητική του rituximab αξιολογήθηκε κατόπιν δύο ενδοφλέβιων (ΕΦ) δόσεων των 500 mg και 1000 mg τις Ημέρες 1 και 15 σε τέσσερις µελέτες. Σε όλες αυτές τις µελέτες, η φαρµακοκινητική του rituximab ήταν ανάλογη της δόσης πάνω από το περιορισµένο εύρος δόσεων που µελετήθηκαν. Η μέση C_{max} για το rituximab στον ορό µετά την πρώτη έγχυση κυµάνθηκε από 157 – 171 µg / mL για 2 x 500 mg δόση και κυµάνθηκε από 298 έως 341 µg / mL για 2 x 1000 mg δόση.

Μετά τη δεύτερη έγχυση, η μέση C_{max} κυµάνθηκε από 183 έως 198 µg / mL για 2 x 500 mg δόση και κυµάνθηκε από 355 έως 404 µg / mL για 2 x 1000 mg δόση. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής κυµάνθηκε από 15 έως 16 µέρες για την οµάδα δόσης 2 x 500 mg και 17 έως 21 µέρες για την οµάδα δόσης 2 x 1000 mg. Η μέση C_{max} ήταν 16 έως 19% υψηλότερη µετά τη δεύτερη έγχυση σε σύγκριση µε την πρώτη έγχυση και για τις δύο δόσεις.

Η φαρµακοκινητική του rituximab αξιολογήθηκε κατόπιν δύο ενδοφλέβιων δόσεων των 500 mg µε την επαναληπτική αγωγή στο δεύτερο κύκλο. Η C_{max} για rituximab στον ορό µετά την πρώτη έγχυση ήταν 170 έως 175 µg / mL για 2 x 500 mg δόση και 317 έως 370 µg / mL για 2 x 1000 mg δόση. Η C_{max} µετά τη δεύτερη έγχυση, ήταν 207 µg / mL για 2 x 500 mg δόση και κυµάνθηκε από 377 έως 386 µg / mL για τη δόση 2 x 1000 mg. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής µετά τη δεύτερη έγχυση, µετά το δεύτερο κύκλο, ήταν 19 ηµέρες για 2 x 500 mg δόση και κυµάνθηκε από 21 έως 22 ηµέρες για τη δόση 2 x 1000 mg. Οι φαρµακοκινητικές παράµετροι για το rituximab ήταν συγκρίσιµες για τους 2 κύκλους θεραπειών.

Οι φαρµακοκινητικές παράµετροι στον ανεπαρκώς ανταποκρινόµενο πληθυσµό σε αντι-TNF αγωγή, µετά από το ίδιο δοσολογικό σχήµα (2 x 1000 mg ενδοφλεβίως, µε µεσοδιάστηµα 2 εβδοµάδων), ήταν παρόµοιες µε µία μέση µέγιστη συγκέντρωση στον ορό 369 µg/mL και μέση τιμή χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής 19,2 ηµερών.

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων του πληθυσμού σε 97 ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που έλαβαν 375 mg/m² MabThera μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις δόσεις, ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής ήταν 23 ημέρες (εύρος, 9 έως 49 ημέρες). Η μέση κάθαρση του rituximab και ο όγκος κατανομής ήταν 0,313 L/ημέρα (εύρος, 0,116 έως 0,726 L/ημέρα) και 4,50 L (εύρος 2,25 - 7,39 L) αντίστοιχα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του rituximab σε αυτούς τους ασθενείς είναι παρόμοιες με αυτές που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το rituximab έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ειδικό για το αντιγόνο CD20 των Β κυττάρων. Σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus, δεν παρατηρήθηκε καμία άλλη επίδραση, εκτός από την αναμενόμενη φαρμακολογική μείωση των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο λεμφικό ιστό.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της ανάπτυξης σε πιθήκους cynomolgus σε δόσεις μέχρι και 100 mg/kg (θεραπεία τις ημέρες 20-50 της κύησης) και δεν αποκάλυψαν καμία ένδειξη τοξικότητας για το έμβryo λόγω του rituximab. Ωστόσο, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη φαρμακολογική μείωση των Β κυττάρων στα λεμφοειδή όργανα των εμβρύων, η οποία επέμεινε στη μεταγεννητική περίοδο και συνοδεύτηκε από μείωση των επιπέδων της IgG των αντίστοιχων νεογέννητων ζώων. Ο αριθμός των Β κυττάρων επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές στα συγκεκριμένα ζώα μέσα σε 6 μήνες από τη γέννησή τους και δεν επέδρασε αρνητικά στην αντίδραση στην ανοσοποίηση.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι καθιερωμένοι έλεγχοι για να διερευνηθεί η μεταλλαξιγένεση, καθώς οι έλεγχοι αυτού του είδους δεν αφορούν το συγκεκριμένο μόριο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για να θεμελιωθεί το δυναμικό καρκινογένεσης του rituximab. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του rituximab στη γονιμότητα. Σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους της οικογένειας cynomolgus δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα πιθήκων αρσενικού ή θηλυκού γένους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο
Πολυσορβικό 80
Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο νατρίου
Υδροχλωρικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες ανάμεσα στο MabThera και τους σάκους από χλωριούχο πολυβινύλιο ή πολυαιθυλένιο ή τα συστήματα έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
36 μήνες

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

- Μετά από άσηπτη αραιώση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα του MabThera σε 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 30 ημέρες στους 2 °C – 8 °C και για επιπλέον 24 ώρες σε ≤ 30°C.

- Μετά από άσηπτη αραιώση σε διάλυμα D-γλυκόζης

Το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα του MabThera σε 5 % διάλυμα D-γλυκόζης είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C και για επιπλέον 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Από μικροβιολογική άποψη, το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες χρηστικής φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C - 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδια από διαφανές γυαλί Τύπου I, με πώμα από ελαστικό βουτύλιο, που περιέχουν 100 mg rituximab σε 10 mL. Συσκευασία 2 φιαλιδίων.

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδια από διαφανές γυαλί Τύπου I, με πώμα από ελαστικό βουτύλιο, που περιέχουν 500 mg rituximab σε 50 mL. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το MabThera διατίθεται σε στείρα, ελεύθερα συντηρητικών και πυρετογόνων, φιαλίδια μίας χρήσης.

Αναρροφείστε υπό άσηπτες συνθήκες την απαραίτητη ποσότητα MabThera και αραιώστε μέχρι την υπολογισμένη συγκέντρωση των 1 έως 4 mg/mL rituximab μέσα σε σάκο έγχυσης που περιέχει στείρο, ελεύθερο πυρετογόνων υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα D-γλυκόζης 5 % σε νερό. Για να αναμίξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού. Πρέπει να ληφθεί πρόνοια ώστε να διασφαλίζεται η στειρότητα των παρασκευασθέντων διαλυμάτων. Καθώς το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικούς παράγοντες, πρέπει να εφαρμόζονται άσηπτες συνθήκες. Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει, πριν από τη χορήγηση, να εξετάζονται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/98/067/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Ιουνίου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Ιουνίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL περιέχει 120 mg rituximab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7 mL rituximab.

Το rituximab είναι ένα χμιαρικό μονοκλωνικό αντίσωμα μύος/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλυσών μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Ωσθήκη κινεζικού κρηκίτου) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές προς ιριδίζον, άχρωμο προς υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MabThera ενδείκνυται σε ενήλικες για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL):

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ασθενών με οξώδες λέμφωμα σταδίου III-IV σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με οξώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου.

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με CD20-θετικό, διάχυτο μη-Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας, και σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από κάθε χορήγηση του MabThera, θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα αποτελείται από ένα αντιπυρετικό και ένα αντισταμινικό, π.χ. παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη.

Εάν το MabThera δεν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει γλυκοκορτικοειδή για τη θεραπεία του μη-Hodgkin λεμφώματος, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera για χρήση σε ενήλικες ασθενείς είναι μία υποδόρια ένεση σε σταθερή δόση των 1400 mg ανεξάρτητα από την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκευάσματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση. Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στον δεύτερο ή στους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι ετικέτες του φαρμακευτικού προϊόντος για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και περιεκτικότητα, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να δίνεται μόνο μέσω υποδόριας ένεσης. Η περιεκτικότητα των 1400 mg προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο στο μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL).

Οζώδες μη-Hodgkin λέμφωμα

Θεραπεία συνδυασμού

Η συνιστώμενη δόση του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία εφόδου σε μη προθεραπευμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα είναι: πρώτος κύκλος με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, ακολουθούμενο από επόμενους κύκλους με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, ενιόμενο σε σταθερή δόση 1400 mg ανά κύκλο για έως και 8 κύκλους.

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται στην ημέρα 1 κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, μετά από τη χορήγηση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της χημειοθεραπείας, εάν εφαρμόζεται.

Θεραπεία συντήρησης

- Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera, η οποία χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία εφόδου είναι:

1400 mg μία φορά κάθε 2 μήνες (ξεκινώντας 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (12 χορηγήσεις συνολικά).

- Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera, το οποίο χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία εφόδου είναι:

1400 mg μία φορά κάθε 3 μήνες (ξεκινώντας 3 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (8 χορηγήσεις συνολικά).

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Το MabThera θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP. Η συνιστώμενη δόση είναι η εξής: πρώτος κύκλος, σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, ακολουθούμενος από επόμενους κύκλους με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, ενίομενο σε σταθερή δόση των 1400 mg ανά κύκλο. Συνολικά: 8 κύκλοι.

Το MabThera χορηγείται στην ημέρα 1 κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, μετά από την ενδοφλέβια έγχυση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της CHOP.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα στο μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του MabThera. Όταν το MabThera χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις μειώσεις της δόσης για τα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MabThera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας >65 ετών).

Τρόπος χορήγησης

Υποδόριες ενέσεις:

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera 1400 mg θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως υποδόρια ένεση, σε διάστημα 5 περίπου λεπτών. Η υποδερμική βελόνα της ένεσης πρέπει να προσαρτάται στη σύριγγα αμέσως πριν από τη χορήγηση για να αποφευχθεί η πιθανή απόφραξη της βελόνας.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να ενίεται υποδορίως στο κοιλιακό τοίχωμα και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές με ελιές ή ουλές.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την πραγματοποίηση των ενέσεων σε άλλα σημεία του σώματος, επομένως, οι ενέσεις θα πρέπει να περιορίζονται στο κοιλιακό τοίχωμα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγούνται κατά προτίμηση σε διαφορετικά σημεία.

Εάν η ένεση διακοπεί, μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια θέση ή ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί άλλο σημείο, ανάλογα με την περίπτωση.

Χορήγηση ενδοφλέβιας έγχυσης:

Θα πρέπει να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τα 100 mg και 500 mg πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση MabThera για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μυϊκής προέλευσης, την υαλουρονιδάση ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η παρακολούθηση της ασφάλειας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται στην παράγραφο 4.4 αφορούν στη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera στις εγκεκριμένες ενδείξεις της *Θεραπείας του μη-Hodgkin λεμφώματος* (περιεκτικότητα 1400 mg) και της *Θεραπείας της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας* (περιεκτικότητα 1600 mg). Για πληροφορίες σχετικά με τις άλλες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Δεν μπορεί να συνιστάται η χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα σταδίου III-IV οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία ή είναι σε δεύτερη ή σε επόμενη υποτροπή μετά από τη χημειοθεραπεία, καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης μία φορά την εβδομάδα.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η χρήση του MabThera ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωθέντα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν ΠΠΑ. Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΑ, η περαιτέρω χορήγηση της δόσης μπορεί να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ). Ο ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά τα συμπτώματα είναι πιθανό να υποδηλώνουν ΠΠΑ. Η συμβουλή νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδεδειγμένη.

Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με σκιαγραφικό, η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικές νευρολογικές εκτιμήσεις.

Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΑ, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευονται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς τα άτομα αυτά ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΑ, το MabThera πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Μετά από την αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ), έχει

παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν ο πρώιμος εντοπισμός της ΠΠΑ και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera ενδέχεται να οδηγήσουν σε παρόμοια σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση.

Σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις

Το MabThera σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ενδέχεται να μην διακρίνεται κλινικά από τις οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσεως του όγκου και αναφυλακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια. Οι αντιδράσεις αυτές δεν σχετίζονται συγκεκριμένα με την οδό χορήγησης του Mabthera και μπορούν να παρατηρηθούν με αμφοτέρωτα τα σκευάσματα.

Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση σοβαρές ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, με έναρξη η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών μετά από την έναρξη της πρώτης ενδοφλέβιας έγχυσης του MabThera. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονταν από πνευμονικά συμβάντα και σε ορισμένες περιπτώσεις περιελάμβαναν την ταχεία λύση του όγκου και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου επιπρόσθετα σε πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση, αγγειοοίδημα και άλλα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξία, σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Το συγκεκριμένο σύνδρομο ενδέχεται να σχετίζεται με ορισμένα χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσεως όγκου όπως υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπερφωσφαταιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), και ενδέχεται να σχετίζεται με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ενδέχεται να συνοδεύεται από συμβάματα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πτωχής έκβασης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως στους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (βλ. παράγραφο 4.2) και θα πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων ενδέχεται να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράμει ή αποκλεισθεί. Μετά από την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό ($\geq 25 \times 10^9/L$) κυκλοφορούντων κακοήθων κυττάρων, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαίρεση της δόσης σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οποιωνδήποτε επακόλουθων κύκλων, εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων εξακολουθεί να είναι $> 25 \times 10^9/L$.

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς, έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται κατά κανόνα μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντιισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση

χρήση σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας ενδέχεται να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία.

Επειδή ενδέχεται να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του MabThera, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera.

Έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των ειδών σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10% των ασθενών) βλ. παράγραφο 4.8. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης MabThera και τη χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλείστε να διαβάσετε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις.

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε έως και το 50% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Οι αντιδράσεις, οι οποίες σημειώθηκαν σε διάστημα 24 ωρών από την υποδόρια ένεση αποτελούνταν κυρίως από ερύθημα, κνησμό, εξάνθημα και αντιδράσεις στη θέση της ένεσης όπως είναι ο πόνος, το οίδημα και η ερυθρότητα, και η φύση τους ήταν γενικά ήπια ή μέτρια (1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού) και παροδική.

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν πόνο, οίδημα, σκλήρυνση, αιμορραγία, ερύθημα, κνησμό και εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες τοπικές δερματικές αντιδράσεις σημειώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Η πλειοψηφία των τοπικών δερματικών αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ήπιες ή μέτριες και υποχώρησαν χωρίς καμία ειδική θεραπεία.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενης με τη χορήγηση αντίδρασης παρατηρείται γενικά στον κύκλο ένα. Η έναρξη της θεραπείας με ενδοφλέβια έγχυση MabThera θα επέτρεπε τον καλύτερο χειρισμό των αντιδράσεων χορήγησης επιβραδύνοντας ή σταματώντας την ενδοφλέβια έγχυση.

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκευάσματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση. Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στο δεύτερο ή τους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Όπως και με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης, το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχουν πλήρη μέσα ανάνηψης άμεσα διαθέσιμα και κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας. Θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία αποτελείται από ένα αναλγητικό/αντιπυρετικό και ένα αντισταμινικό πριν από κάθε δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Πρέπει να εξετάζεται, επίσης, το ενδεχόμενο χορήγησης προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Ενδέχεται να απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να επικοινωνήσουν αμέσως με τον θεράποντα ιατρό τους, εάν τα συμπτώματα είναι δηλωτικά σοβαρής υπερευαισθησίας ή εάν σημειωθεί σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οποιαδήποτε στιγμή μετά από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κολλικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογικές τοξικότητες

Παρόλο που το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησής του ως θεραπεία σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων $< 1,5 \times 10^9/L$ και/ή αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera έχει χρησιμοποιηθεί σε 21 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών χωρίς να προκαλέσει μυελοτοξικότητα.

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παράγραφο 4.8). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων, οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε σοβαρή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, σε ασθενείς που λάμβαναν το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών εκτέθηκε επίσης σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Ο έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της αγωγής με MabThera. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBcAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με MabThera. Οι ορολογικά θετικοί ασθενείς (είτε για HBsAg είτε για HBcAb) θα πρέπει να συμβουλευονται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΜΛ) κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκεύασματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Ανοσοποίηση

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών. Εντούτοις, με τα εμβόλια μη ζώντων ιών, τα ποσοστά ανταπόκρισης ενδέχεται να μειωθούν. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με υποτροπιάζον χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, όταν συγκρίθηκαν με υγιή άτομα του σκέλους ελέγχου, τα οποία δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή, είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16% έναντι 81%), και το νεοαντιγόνο Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% έναντι 69% όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος).

Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μίας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανεμευλογιά) διατηρήθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, που ενδεχομένως σχετίζεται με το MabThera, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το MabThera.

Η συγχορήγηση με MabThera δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της φλουδαραβίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης. Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία εμφανής επίδραση της φλουδαραβίνης και της κυκλοφωσφαμίδης στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Οι ασθενείς με τίτλους ανθρώπινων αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA) ή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) ενδέχεται να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν λαμβάνουν άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου παραμονής του rituximab σε ασθενείς με εξάλειψη Β κυττάρων, οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 12 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Κύηση

Οι IgG ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές τα επίπεδα των Β κυττάρων σε ανθρώπινα νεογνά μετά από τη έκθεση της μητέρας σε MabThera. Δεν υπάρχουν επαρκή και καλά ελεγχόμενα στοιχεία από μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η παροδική εξάλειψη των Β κυττάρων και η λεμφοπενία έχουν αναφερθεί σε ορισμένα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες, οι οποίες εκτέθηκαν στο rituximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ.

παράγραφο 5.3). Γι' αυτούς τους λόγους, το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το rituximab εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, επειδή η μητρική IgG εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, και το rituximab ήταν ανιχνεύσιμο στο γάλα πιθήκων που θηλάζαν, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera και για 12 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Γονιμότητα

Οι μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν επιβλαβείς επιδράσεις του rituximab ή της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ναλουρονιδάσης (rHuPH20) στα αναπαραγωγικά όργανα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabThera στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρόλο που η φαρμακολογική δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι το MabThera θα μπορούσε να ασκήσει καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται σε αυτή την παράγραφο αφορούν στη χρήση του MabThera στην ογκολογία.

Για πληροφορίες σχετικά με τις αυτοάνοσες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος ανάπτυξης, το προφίλ ασφάλειας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συγκρίσιμο με αυτό του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης εξαιρουμένων των τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης, ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera. Στη φάση 3 δοκιμή SABRINA (BO22334), αναφέρθηκαν τοπικές δερματικές αντιδράσεις σε έως και το 20% των ασθενών που έλαβαν υποδορίως χορηγούμενο MabThera. Οι συχνότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σκέλος με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ερύθημα στη θέση ένεσης (13%), άλγος στη θέση ένεσης (7%) και οίδημα στη θέση ένεσης (4%). Τα συμβλήματα τα οποία παρατηρήθηκαν μετά από την υποδόρια χορήγηση ήταν ήπια ή μέτρια, εξαιρουμένου ενός ασθενούς, ο οποίος ανέφερε μία τοπική δερματική αντίδραση έντασης Βαθμού 3 (εξάνθημα στη θέση ένεσης) μετά από την πρώτη υποδόρια χορήγηση MabThera (Κύκλος 2). Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συχνότερες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου υποδόριας χορήγησης (Κύκλος 2), με ακόλουθες εκείνες κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου και η επίπτωση μειώθηκε με τις επακόλουθες ενέσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera

Ο κίνδυνος των σχετιζόμενων με τη χορήγηση οξέων αντιδράσεων που συνδέονταν με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera εκτιμήθηκε σε δύο ανοικτές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με οξώδες λέμφωμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου και συντήρησης (SABRINA/BO22334) και κατά τη διάρκεια μόνο της θεραπείας συντήρησης (SparkThera/BP22333). Στη SABRINA, σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (≥ 3 ου βαθμού) αναφέρθηκαν σε δύο ασθενείς (2%) μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Τα

συγκεκριμένα συμβάματα ήταν Βαθμού 3 εξάνθημα στη θέση ένεσης και ξηροστομία. Στη SparkThera, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

Εμπειρία από το μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως θεραπεία εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (Adverse Drug Reactions, ADRs) που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1% μετά από οκτώ δόσεις MabThera.

Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών και ιογενών) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν οι εξής:

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παράγραφο 4.4.
- Λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.4.
- Καρδιαγγειακές διαταραχές, βλ. παράγραφο 4.4.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνουν την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και την ΠΠΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν με το MabThera, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στη συνέχεια στην κατηγορία «μη γνωστές».

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs), που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera ως μονοθεραπεία/θεραπεία συντήρησης ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, +βρογχίτιδα	σηψαιμία, +πνευμονία, +εμπύρετη λοιμώξη, +έρπης ζωστήρας, +λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, +οξεία βρογχίτιδα, +παραρρινοκολ- πίτιδα, ηπατίτιδα B ¹		σοβαρή ιογενής λοίμωξη ²		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ουδετερο- πενία, λευκοπενία, +εμπύρετη ουδετεροπε- νία, +θρομβοπε- νία	αναιμία, +πανκυτταροπε- νία, +κοκκιοκυτταρο- πενία	διαταραχές πληκτικότητας απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενο- πάθεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM ορού ³	όψιμη ουδετεροπε- νία ³
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος	σχετιζόμε- νες με την έγχυση αντιδρά- σεις ⁴ , αγγειοοίδη- μα	υπερευαισθησία		αναφυλαξία	σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρω- σης κυτταροκινών ⁴ , ορονοσία	οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεστιαμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρικότητα			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραίσθησία, υπαισθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	δυσγευσία		περιφερική νευροπάθεια, πάρεση προσωπικού νεύρου ⁵	κρανιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁵
Οφθαλμικές διαταραχές		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			σοβαρή απώλεια της όρασης ⁵	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές, ωταλγία				απώλεια ακοής ⁵

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές		έμφραγμα μυοκαρδίου ^{4 και 6} , αρρυθμία, + κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, + καρδιακή διαταραχή	ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, + υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, + κοιλιακή ταχυκαρδία, + στηθάγχη, + ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία	σοβαρές καρδιακές διαταραχές ^{4 και 6}	καρδιακή ανεπάρκεια ^{4 και 6}	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταρο- κλαστική αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος ⁴ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονοπά- θεια ⁷	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁴	δήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερι- κού συστήματος	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας		γαστρεντερική διάτρηση ⁷	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, + αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, + διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens- Johnson τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) ⁷	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχνεαλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος					νεφρική ανεπάρκεια ⁴	

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, φρίκια, εξασθένηση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, + κόπωση, + ρίγη, + πολυοργανική ανεπάρκεια ⁴	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					
<p>Για κάθε όρο, η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες έως σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με «+» όπου η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (≥3ου βαθμού σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια τοξικότητας NCI). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες</p> <p>¹ συμπεριλαμβάνει επανεργοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ</p> <p>² βλ. επίσης την παράγραφο για τη λοίμωξη παρακάτω</p> <p>³ βλ. επίσης την παράγραφο για τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω</p> <p>⁴ βλ. επίσης την παράγραφο για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρακάτω. Σπάνια αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά</p> <p>⁵ σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εμφανίστηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία έως και αρκετούς μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera</p> <p>⁶ παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή κατάσταση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και σχετίστηκαν κυρίως με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις.</p> <p>⁷ περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά</p>						

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη του MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολοίμωξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία.

Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 50 % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες περιελάμβαναν το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα περιελάμβαναν εξάψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένηση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε έως και το 12 % των περιστατικών. Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλική μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώθηκε σημαντικά με τις επόμενες εγχύσεις και είναι <1% των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) MabThera.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70-80% των ασθενών, αλλά σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών.

Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και έρπητα ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε

περίπου 4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη όταν συγκρίθηκε με την παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, με τη θεραπεία με MabThera έχουν αναφερθεί άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις είτε νέες, είτε επανενεργοποιημένες, είτε επιδεινούμενες, ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (Κυτταρομεγαλοϊό, ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella Zoster Virus) και Ιό Απλού Έρπητα), ιό JC (ΠΠΑ) και ιό ηπατίτιδας C. Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας PML μετά από την επιδείνωση της νόσου και την επαναληπτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B, η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Παρατηρήθηκε εξέλιξη του σαρκώματος Kaposi σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε MabThera με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν στις μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι ασθενείς ήταν στην πλειοψηφία τους θετικοί σε HIV.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων με MabThera, αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3^{ου} και 4^{ου} βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2% των ασθενών, αναιμία αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7% των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5% έναντι 2%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και ουδετεροπενία (10% έναντι 4%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 %, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως 3^{ου}/4^{ου} βαθμού λευκοπενία (R-CHOP 88% έναντι CHOP 79%), ουδετεροπενία (R-CVP 24% έναντι CVP 14%, R-CHOP 97% έναντι CHOP 88%) με υψηλότερες συχνότητες συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία μόνο. Ωστόσο, η υψηλότερη επίπτωση της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δεν σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας. Αναφέρθηκαν ορισμένα περιστατικά όψιμης ουδετεροπενίας, τα οποία εκδηλώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων μετά από την τελευταία έγχυση του MabThera.

Στις μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα IgM ορού μετά από την έναρξη της θεραπείας, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με υπεργλοιοτότητα και σχετιζόμενα συμπτώματα. Η παροδική αύξηση της IgM συνήθως επέστρεφε στο αρχικό τουλάχιστον επίπεδο σε διάστημα 4 μηνών.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8% των ασθενών με συχνότερα αναφερθέντα συμβάματα να είναι η υπόταση και η υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής και της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου) στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με MabThera συγκριτικά με το <1% των ασθενών υπό παρατήρηση. Στις μελέτες αξιολόγησης του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση των καρδιακών αρρυθμιών 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, κατά κύριο λόγο των υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως είναι η ταχυκαρδία και ο κολπικός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9%) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5%). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στο πλαίσιο μίας έγχυσης MabThera είτε σχετιζόνταν με προδιαθεσικές καταστάσεις, όπως είναι ο πυρετός, η λοίμωξη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η προϋπάρχουσα αναπνευστική και

καρδιαγγειακή νόσος. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP αναφορικά με την επίπτωση άλλων καρδιακών συμβαμάτων 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της νόσου του μυοκαρδίου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου.

Αναπνευστικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, η έκβαση ορισμένων εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα.

Νευρολογικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (φάση θεραπείας εφόδου, η οποία αποτελείται από R-CHOP για οκτώ κύκλους κατά μέγιστο), τέσσερις ασθενείς (2 %), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με R-CHOP και εμφάνιζαν στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν θρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση των άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5%) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία σημειώθηκαν όλα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)/ συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, σπασμούς και μεταβολές της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για τα PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Διάρρηση του γαστρεντερολογικού σωλήνα, η οποία οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin (NHL). Στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία.

Επίπεδα IgG

Στην κλινική δοκιμή αξιολόγησης της θεραπείας συντήρησης με MabThera σε ανθεκτικό/υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρίσκονταν κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) (< 7 g/L) μετά από τη θεραπεία εφόδου σε αμφότερες τις ομάδες παρατήρησης και MabThera. Στην ομάδα παρατήρησης, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε στη συνέχεια πάνω από το LLN, αλλά παρέμεινε σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60% στην ομάδα του MabThera καθόλη τη διάρκεια θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36% μετά από 2 έτη).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με MabThera

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους σε ηλικία ασθενείς (<65 ετών).

Ογκώδης νόσος:

Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) 3^{ου}/4^{ου} βαθμού στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6% έναντι 15,4%). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες.

Επαναληπτική αγωγή:

Κατά την επαναληπτική αγωγή με περαιτέρω κύκλους MabThera, το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) ήταν παρόμοιο με το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) κατά την αρχική τους έκθεση (οποιοδήποτε βαθμού και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) 3^{ου}/4^{ου} βαθμού).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διατίθεται περιορισμένη εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση του MabThera, η οποία έχει μελετηθεί έως σήμερα σε ανθρώπους είναι 5.000 mg (2.250 mg/m²), τα οποία μελετήθηκαν σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετα θέματα ασφάλειας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως την έγχυση και να παρακολουθούνται στενά.

Σε τρεις ασθενείς της μελέτης SABRINA (BO22334) του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera, χορηγήθηκε κατά λάθος το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης μέσω της ενδοφλέβιας οδού έως μία μέγιστη δόση ριτουξιμάμπης 2.780 mg, χωρίς δυσμενή επίδραση.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή σφάλματος κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έχουν αναφερθεί πέντε περιστατικά υπερδοσολογίας με MabThera μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Για τα τρία περιστατικά δεν αναφέρθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν συμπτώματα γριπώδους συνδρομής με δόση 1,8 g rituximab και θανατηφόρος αναπνευστική ανεπάρκεια με δόση 2 g rituximab.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01X C02

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ένα ένζυμο, το οποίο χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συγχωρηγούμενων ουσιών, όταν χορηγείται υποδόρια.

Το rituximab δεσμεύεται ειδικά με το διαμεμβρανικό αντιγόνο, CD20, μία μη-γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη, η οποία εντοπίζεται στα προ-B και ώριμα B λεμφοκύτταρα. Το αντιγόνο εκφράζεται σε ποσοστό >95 % επί του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων B κυτταρικής σειράς.

Το CD20 εντοπίζεται τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα κακοήγη B κύτταρα, όχι όμως και στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα προ-B κύτταρα, τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα ή άλλους φυσιολογικούς ιστούς. Το συγκεκριμένο αντιγόνο δεν ενδοκυττώνεται μετά από τη δέσμευσή του με το αντίσωμα και δεν αποπίπτει από την κυτταρική επιφάνεια. Το CD20 δεν κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερο αντιγόνο και, επομένως, δεν ανταγωνίζεται για τη δέσμευση με το αντίσωμα.

Το τμήμα Fab του rituximab δεσμεύεται στο αντιγόνο CD20 των Β λεμφοκυττάρων και το τμήμα Fc μπορεί να επιστρατεύσει ανοσολογικούς δραστικούς μηχανισμούς με σκοπό τη διαμεσολάβηση στη λύση των Β κυττάρων. Πιθανοί μηχανισμοί της διαμεσολαβούμενης κυτταρικής λύσεως περιλαμβάνουν την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) κυτταροτοξικότητα που προκύπτει από τη δέσμευση C1q, και την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα μέσω κυτταρικής ανοσίας (ADCC) που προκαλείται από έναν ή περισσότερους από τους Fcγ υποδοχείς της επιφάνειας των κοκκιοκυττάρων, μακροφάγων και NK κυττάρων. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η δέσμευση του rituximab στο CD20 αντιγόνο των Β λεμφοκυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Ο αριθμός των περιφερικών Β κυττάρων μειώθηκε κάτω του φυσιολογικού μετά από την ολοκλήρωση της χορήγησης της πρώτης δόσης MabThera. Σε ασθενείς υπό θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, η ανάκαμψη των Β κυττάρων άρχισε μέσα σε 6 μήνες θεραπείας και γενικά επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 12 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας, αν και σε ορισμένους ασθενείς αυτό μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (έως διάμεσο χρόνο ανάκαμψης 23 μηνών μετά από τη θεραπεία εφόδου). Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε άμεση εξάλειψη των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα μετά από δύο εγχύσεις MabThera 1.000 mg μεταξύ των οποίων μεσολάβησε διάστημα 14 ημερών. Ο αριθμός των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα αρχίζει να αυξάνεται από την εβδομάδα 24 και στοιχεία πολλαπλασιασμού των Β κυττάρων παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ασθενών μέχρι την εβδομάδα 40, όταν το MabThera χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Κλινική εμπειρία με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης στο μη-Hodgkin λέμφωμα

Η κλινική εμπειρία με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης του MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα βασίζεται σε δεδομένα από μία κλινική δομική φάσης III (SABRINA BO22334) σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα και σε μία μελέτη εύρεσης δόσης/επιβεβαίωσης δόσης φάσης Ib (SparkThera BP22333) σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη BP22333 παρουσιάζονται στην παράγραφο 5.2.

Μελέτη BO22334 (SABRINA)

Μία μελέτη δύο σταδίων, φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη και ανοικτή πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα, για να διερευνηθεί η μη κατώτερη του φαρμακοκινητικού προφίλ καθώς και η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με CHOP ή CVP έναντι του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με CHOP ή CVP.

Ο στόχος του πρώτου σταδίου ήταν να θεμελιωθεί η δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης rituximab, η οποία οδήγησε σε συγκρίσιμα επίπεδα C_{trough} στον ορό για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, όταν χορηγήθηκαν στο πλαίσιο αγωγής εφόδου κάθε 3 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.2). Στο Στάδιο 1 εντάχθηκαν μη προθεραπευμένοι ασθενείς (n=127) οι οποίοι είχαν CD20-θετικό, Οζώδες Λέμφωμα (FL) 1^{ου}, 2^{ου} ή 3^α Βαθμού.

Ο στόχος του σταδίου 2 ήταν η παροχή επιπρόσθετων δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το υποδόριο rituximab συγκριτικά με το ενδοφλέβιο rituximab, με χρήση της δόσης των 1.400 mg του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης που θεμελιώθηκε στο στάδιο 1. Στο στάδιο 2 εντάχθηκαν μη προθεραπευμένοι ασθενείς οι οποίοι είχαν CD20-θετικό, Οζώδες Λέμφωμα 1^{ου}, 2^{ου} ή 3^α Βαθμού (n=283).

Ο συνολικός σχεδιασμός της μελέτης ήταν πανομοιότυπος και στα δύο στάδια και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στις ακόλουθες δύο ομάδες θεραπείας:

- Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera (n= 205): πρώτος κύκλος σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera συν 7 κύκλοι σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με έως 8 κύκλους χημειοθεραπείας CHOP ή CVP, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες.
Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera χορηγήθηκε στη σταθερή δόση των 375 mg/m² επιφάνειας σώματος.
Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera χορηγήθηκε στη σταθερή δόση των 1400 mg. Οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) εντάχθηκαν στη θεραπεία συντήρησης με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera άπαξ κάθε 8 εβδομάδες για 24 μήνες.
- Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera (n= 205): 8 κύκλοι σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με έως 8 κύκλους χημειοθεραπείας CHOP ή CVP, χορηγούμενους κάθε 3 εβδομάδες.
Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera χρησιμοποιήθηκε στη σταθερή δόση των 375 mg/m² επιφάνειας σώματος.
Οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) εντάχθηκαν στη θεραπεία συντήρησης με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera άπαξ κάθε 8 εβδομάδες για 24 μήνες.

Τα βασικά αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα στη συγκεντρωτική ανάλυση 410 ασθενών στα στάδια 1 και 2 της SABRINA καταδεικνύονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2 Αποτελέσματα της SABRINA (BO22334), σε σχέση με την αποτελεσματικότητα (Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία, Intent to Treat Population)

		Συγκεντρωτικά Στάδια 1 & 2 N = 410	
		Rituximab σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης (n=205)	Rituximab σκεύασμα υποδόριας χορήγησης (n = 205)
ORR ^a	Εκτίμηση σημείου	84.9% (n = 174)	84.4% (n = 173)
	95% CI	[79.2%, 89.5%]	[78.7%, 89.1%]
CRR ^a	Εκτίμηση σημείου	31.7% (n = 65)	32.2% (n = 66)
	95% CI	[25,4%, 38,6%]	[25.9%, 39.1%]
PFS ^b	Ποσοστό με σύμβαμα στην PFS	34.6% (n = 71)	31.7% (n = 65)
	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	0.90 [0.64%, 1.26%]	

ORR – Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης

CRR – Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (ποσοστό με σύμβαμα, πρόοδο νόσου/υποτροπή ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία)

^a – στο τέλος της θεραπείας εφόδου

^b – τη στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση παρακολούθηση 58 μήνες)

Διερευνητικές αναλύσεις έδειξαν ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των υποομάδων ανά BSA, χημειοθεραπεία και φύλο δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά από τον πληθυσμό ITT.

Ανοσογονικότητα

Τα δεδομένα από το πρόγραμμα ανάπτυξης του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης του MabThera υποδεικνύουν ότι ο σχηματισμός αντι-rituximab αντισωμάτων μετά από την υποδόρια χορήγηση είναι συγκρίσιμος με αυτόν που παρατηρείται μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση. Στη μελέτη SABRINA (BO22334) η επίπτωση των αντι-rituximab αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, ήταν χαμηλή και παρόμοια στις ομάδες του σκευάσματος ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης (1,9% έναντι 2%, αντίστοιχα). Η επίπτωση των αντι-rHuPH20 αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, ήταν 8% στην ομάδα του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης, συγκριτικά με 15% στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης και κανένας από τους ασθενείς με θετική δοκιμασία για αντι-rHuPH20 αντισώματα δεν είχε και θετική δοκιμασία για αντισώματα αδρανοποίησης.

Η συνολική αναλογία ασθενών, οι οποίοι βρέθηκε να έχουν αντι-rHuPH20 αντισώματα, παρέμεινε γενικά σταθερή καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε αμφότερες τις ομάδες. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του rituximab ή αντι-rHuPH20 αντισωμάτων μετά από τη θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν είναι γνωστή. Δεν υπήρξε εμφανής επίδραση της παρουσίας των αντισωμάτων αντι-rituximab ή αντι-rHuPH20 στην ασφάλεια ή στην αποτελεσματικότητα.

Κλινική εμπειρία με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα

Οζώδες λέμφωμα

Αρχική αγωγή, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Σε μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 322 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία CVP (750 mg/m² κυκλοφωσφamide, 1,4 mg/m² βινκριστίνης έως μέγιστο 2 mg στην ημέρα 1, και 40 mg/m²/ημέρα πρεδνιζολόνης στις ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή 375 mg/m² MabThera σε συνδυασμό με CVP (R-CVP). Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα κάθε θεραπευτικού κύκλου. Συνολικά 321 ασθενείς (162 R-CVP, 159 CVP) έλαβαν αγωγή και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 53 μήνες. Το R-CVP οδήγησε σε σημαντικό όφελος έναντι του CVP όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, τον χρόνο έως την αποτυχία της αγωγής (27 μήνες έναντι 6,6 μηνών, $p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Το ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση όγκου (CR, CRu, PR) ήταν σημαντικά υψηλότερο ($p < 0,0001$ δοκιμασία χ τετράγωνο) στην ομάδα R-CVP (80,9%) σε σχέση με τη ομάδα CVP (57,2%). Η θεραπεία με R-CVP επιμήκυνε σημαντικά το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο συγκριτικά με το CVP, 33,6 μήνες και 14,7 μήνες, αντίστοιχα ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 37,7 μήνες στην ομάδα R-CVP και 13,5 μήνες στην ομάδα CVP ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank).

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε σχέση με τη συνολική επιβίωση έδειξε σημαντική κλινική διαφορά ($p = 0,029$, δοκιμασία log-rank με στρωματοποίηση ανά κέντρο). Τα ποσοστά επιβίωσης στους 53 μήνες ήταν 80,9% για τους ασθενείς στην ομάδα R-CVP συγκριτικά με το 71,1% για τους ασθενείς στην ομάδα CVP.

Τα αποτελέσματα από τρεις άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το MabThera σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας εκτός από CVP (CHOP, MCP, CHVP/Ιντερφερόνη α) έδειξαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταποκρίσεων, σε εξαρτώμενες από το χρόνο παραμέτρους καθώς επίσης και στη συνολική επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα και από τις τέσσερις μελέτες συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 Σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων από τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III αξιολόγησης του οφέλους του MabThera σε διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας στο οζώδες λέμφωμα

Μελέτη	Θεραπεία, Αριθμός ασθενών (N)	Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης μήνες	ORR, %	CR, %	Διάμεσοι TTF/PFS/ EFS μήνες	Ποσοστά OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Διάμεσος TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 μήνες 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Διάμεσος TTF: 2,6 έτη Δεν επιτεύχθηκε p <0,001	18 μήνες 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Διάμεσοι PFS: 28,8 Δεν επιτεύχθηκε p <0,0001	48 μήνες 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Διάμεση EFS: 36 Δεν επιτεύχθηκε p < 0,0001	42 μήνες 84 91 p = 0,029

EFS –Επιβίωση Ελεύθερη Συμβαμάτων

TTP – Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

TTF – Χρόνος έως την Αποτυχία της θεραπείας

Ποσοστά OS – ποσοστά επιβίωσης κατά τη χρονική στιγμή των αναλύσεων

Θεραπεία συντήρησης

Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη φάσης III, 1.193 ασθενείς με μη προθεραπευμένο προχωρημένο οζώδες λέμφωμα έλαβαν θεραπεία εφόδου με R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ή R-FCM (n=44), σύμφωνα με την επιλογή του ερευνητή. Συνολικά, 1.078 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου, 1.018 από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=505) ή σε παρατήρηση (n=513). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισοσκελισμένες αναφορικά με τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και την κατάσταση της νόσου. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera συνίστατο σε εφάπαξ έγχυση MabThera σε 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστη περίοδο δύο ετών.

Η προκαθορισμένη πρωτογενής ανάλυση διεξήχθη στο διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 25 μηνών από την τυχαιοποίηση, η θεραπεία συντήρησης με MabThera οδήγησε σε κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά την εκτίμηση του ερευνητή συγκριτικά με την παρατήρηση σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα (Πίνακας 4).

Παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντικό όφελος από τη θεραπεία συντήρησης με MabThera για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της ελεύθερης συμβαμάτων επιβίωσης (EFS), το χρόνο έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNLT), το χρόνο έως την επόμενη χημειοθεραπεία (TNCT) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) στην πρωτογενή ανάλυση (Πίνακας 4). Δεδομένα από παρατεταμένη παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης (διάμεση παρακολούθηση 9 έτη)

επιβεβαίωσαν το μακροπρόθεσμο όφελος της θεραπείας συντήρησης με Mabthera στην PFS, την EFS, το TNLT και το TNCT (Πίνακας 5).

Πίνακας 4 Σύνοψη των στοιχείων αποτελεσματικότητας για τη συντήρηση με MabThera έναντι της παρατήρησης από την πρωτογενή ανάλυση που καθορίστηκε από το πρωτόκολλο και μετά από 9 έτη διάμεση παρακολούθηση (τελική ανάλυση)

	Πρωτογενής Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 25 μήνες)		Τελική Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 9.0 έτη)	
	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505
Πρωταρχική αποτελεσματικότητα Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.50 (0.39, 0.64) 50%	ME 0.0001 50%	4.06 έτη 0.61 (0.52, 0.73) 39%	10.49 έτη 0.0001 39%
Δευτερεύουσα αποτελεσματικότητα Συνολική επιβίωση (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.89 (0.45, 1.74) 11%	ME 0.7246 11%	ME 1.04 (0.77, 1.40) -6%	ME 0.7948 -6%
Επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	38 μήνες 0.54 (0.43, 0.69) 46%	ME 0.0001 46%	4.04 έτη 0.64 (0.54, 0.76) 36%	9.25 έτη 0.0001 36%
TNLT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.61 (0.46, 0.80) 39%	ME 0.0003 39%	6.11 years 0.66 (0.55, 0.78) 34%	ME 0.0001 34%
TNCT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.60 (0.44, 0.82) 40%	ME 0.0011 40%	9.32 έτη 0.71 (0.59, 0.86) 39%	ME 0.0004 39%
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	55% 2.33 (1.73, 3.15)	74% 0.0001 2.33 (1.73, 3.15)	61% 2.43 (1.84, 3.22)	79% 0.0001 2.43 (1.84, 3.22)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu)* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	48% 2.21 (1.65, 2.94)	67% 0.0001 2.21 (1.65, 2.94)	53% 2.34 (1.80, 3.03)	67% 0.0001 2.34 (1.80, 3.03)

* στο τέλος της συντήρησης / παρατήρησης. αποτελέσματα τελικής ανάλυσης με βάση τη διάμεση παρακολούθηση των 73 μηνών.

ME: Μη επιτεύξιμο στον χρόνο του κλινικού cut-off, TNCT: χρόνος έως την επόμενη χημειοθεραπεία, TNLT: χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera έδειξε σταθερό όφελος σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που μελετήθηκαν: φύλο (άνδρας, γυναίκα), ηλικία (<60 έτη, ≥ 60 έτη), βαθμολογία στην κλίμακα FLIPI (≤ 1, 2 ή ≥ 3), θεραπεία εφόδου (R-CHOP, R-CVP ή R-FCM) και ανεξάρτητα από την ποιότητα της ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου (CR/CRu ή PR). Οι διερευνητικές αναλύσεις του οφέλους της θεραπείας συντήρησης έδειξαν σαφώς μικρότερη δράση στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70 ετών), ωστόσο, τα μεγέθη των δειγμάτων ήταν μικρά.

Ανθεκτικό/υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιήθηκαν 465 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα σε μία πρώτη φάση αγωγής εφόδου είτε με CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη, n=231) είτε με MabThera συν CHOP (R-CHOP, n=234). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισοσκελισμένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου και την κατάσταση της νόσου. Συνολικά 334 ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν πλήρη ή μερική ύφεση μετά από τη θεραπεία εφόδου, τυχαιοποιήθηκαν σε μία δεύτερη φάση σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=167) ή σε παρατήρηση (n=167). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera συνίστατο σε εφάπαξ έγχυση MabThera σε δόση 375 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη κάθε 3 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και στα δύο μέρη της μελέτης. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 31 μηνών για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη φάση εφόδου, το σχήμα R-CHOP βελτίωσε σημαντικά την έκβαση των ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα συγκριτικά με το σχήμα CHOP (βλέπε Πίνακα 5).

Πίνακας 5 Φάση εφόδου: επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα για το σχήμα CHOP έναντι R-CHOP (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 31 μήνες)

	CHOP	R-CHOP	τιμή p	Μείωση Κινδύνου ¹⁾
Κόρια αποτελεσματικότητα				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Δδ
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Δδ
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Δδ

¹⁾ Οι εκτιμήσεις υπολογίστηκαν βάσει των λόγων κινδύνου

²⁾ Τελευταία ανταπόκριση του όγκου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Ο «κύριος» στατιστικός έλεγχος για την «ανταπόκριση» ήταν η τάση προς CR έναντι PR έναντι της μη ανταπόκρισης (p < 0,0001)
Συνομογραφίες: Δδ: δεν διατίθεται, ORR: ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη φάση συντήρησης της μελέτης, ο διάμεσος χρόνος παρατήρησης ήταν 28 μήνες από την τυχαιοποίηση της συντήρησης. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera οδήγησε σε κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, PFS, (χρόνος από την τυχαιοποίηση της συντήρησης έως την υποτροπή, την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο) συγκριτικά με την παρατήρηση μόνο (p < 0,0001 δοκιμασία log-rank). Η διάμεση PFS ήταν 42,2 μήνες στο σκέλος συντήρησης του MabThera συγκριτικά με 14,3 μήνες στο σκέλος παρατήρησης. Χρησιμοποιώντας ανάλυση παλινδρόμησης Cox, ο κίνδυνος εμφάνισης εξελισσόμενης νόσου ή θανάτου μειώθηκε κατά 61% με τη θεραπεία συντήρησης με MabThera συγκριτικά με την παρατήρηση (95% CI: 45%-72%). Στους 12 μήνες, τα ποσοστά απουσίας εξέλιξης της νόσου, υπολογισμένα κατά Kaplan-Meier, ήταν 78 % στην ομάδα συντήρησης με MabThera, έναντι 57% στην ομάδα παρατήρησης. Σε μία ανάλυση της συνολικής επιβίωσης επιβεβαιώθηκε το σημαντικό όφελος της συντήρησης με MabThera έναντι της παρατήρησης (p=0,0039 δοκιμασία log-rank). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 56% (95% CI: 22%-75%).

Πίνακας 6 Φάση συντήρησης: επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του MabThera έναντι παρατήρησης (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 28 μήνες)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier του Διάμεσου χρόνου έως το Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου	
	Παρατήρηση (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank Τιμή p		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %	
Συνολική επιβίωση	ΔΕ	ΔΕ	0,0039	56 %	
Χρόνος έως τη νέα θεραπεία για το λέμφωμα	20,1	38,8	< 0,0001	50 %	
Επιβίωση ελεύθερη νόσου ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %	
Ανάλυση υποομάδας PFS	CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
	R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
	CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
	PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS	CHOP	ΔΕ	ΔΕ	0,0348	55 %
	R-CHOP	ΔΕ	ΔΕ	0,0482	56 %

ΔΕ: δεν επιτεύχθηκε, ^a: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Το όφελος από τη θεραπεία συντήρησης με MabThera επιβεβαιώθηκε σε όλες τις υποομάδες που αναλύθηκαν, ανεξαρτήτως σχήματος εφόδου (CHOP ή R-CHOP) ή ποιότητας ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου (CR ή PR) (πίνακας 6). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera παρέτεινε σημαντικά τη διάμεση PFS στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου με CHOP (διάμεση PFS 37,5 μήνες έναντι 11,6 μηνών, $p < 0,0001$), καθώς και σε εκείνους που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με R-CHOP (διάμεση PFS 51,9 μηνών έναντι 22,1 μηνών, $p = 0,0071$). Παρόλο που οι υποομάδες ήταν μικρές, η θεραπεία συντήρησης με MabThera παρείχε σημαντικό όφελος όσον αφορά στη συνολική επιβίωση, τόσο στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο CHOP, όσο και στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο R-CHOP, αν και για την επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης, απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης.

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή χορηγήθηκε η συνήθης χημειοθεραπεία CHOP (750 mg/m² κυκλοφωσφamide, 50 mg/m² δοξορουβικίνης, 1,4 mg/m² βινκριστίνης έως μέγιστο 2 mg την ημέρα 1, και 40 mg/m²/ημέρα πρεδνιζολόνης τις ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή MabThera 375 mg/m² μαζί με CHOP (R-CHOP) σε συνολικά 399 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 60 έως 80 ετών) με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα του κύκλου θεραπείας.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς (197 CHOP, 202 R-CHOP) και είχε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 31 μηνών. Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισοσκελισμένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της αγωγής και την κατάσταση της νόσου. Στην τελική ανάλυση επιβεβαιώθηκε ότι η αγωγή με R-CHOP σχετίστηκε με κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση της διάρκειας της

ελεύθερης συμβαμάτων επιβίωσης (κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας, όπου ως συμβάματα ορίζονταν ο θάνατος, η υποτροπή ή η εξέλιξη του λεμφώματος ή η έναρξη νέας αγωγής για την αντιμετώπιση του λεμφώματος) ($p = 0,0001$). Η εκτιμηθείσα κατά Kaplan Meier διάμεση διάρκεια ελεύθερης συμβάντων επιβίωσης ήταν 35 μήνες για το σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 13 μήνες για το σκέλος CHOP, γεγονός που αντιπροσωπεύει μείωση του κινδύνου κατά 41 %. Στους 24 μήνες, οι εκτιμήσεις για τη συνολική επιβίωση ήταν 68,2 % στο σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 57,4 % στο σκέλος CHOP. Σε μία επακόλουθη ανάλυση της διάρκειας της συνολικής επιβίωσης, η οποία πραγματοποιήθηκε με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, επιβεβαιώθηκε το όφελος από την αγωγή με R-CHOP έναντι της αγωγής με CHOP ($p = 0,0071$), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση του κινδύνου κατά 32 %.

Η ανάλυση όλων των δευτερευουσών παραμέτρων (ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, επιβίωση ελεύθερη νόσου, διάρκεια ανταπόκρισης) επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα της αγωγής με το R-CHOP συγκριτικά με το CHOP. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης μετά τον κύκλο 8 ήταν 76,2 % στην ομάδα του R-CHOP και 62,4 % στην ομάδα του CHOP ($p=0,0028$). Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου μειώθηκε κατά 46 % και ο κίνδυνος υποτροπής κατά 51 %.

Σε όλες τις υποομάδες ασθενών (φύλο, ηλικία, προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης - IPI, στάδιο Ann Arbor, ECOG, $\beta 2$ μικροσφαιρίνη, LDH, λευκωματίνη, Β-συμπτώματα, ογκώδης νόσος, εξωαδενικές εντοπίσεις, συμμετοχή του μυελού των οστών), οι αναλογίες κινδύνου για την ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση και τη συνολική επιβίωση (R-CHOP συγκριτικά με CHOP) ήταν μικρότερες από 0,83 και 0,95 αντίστοιχα. Το R-CHOP σχετίστηκε με βελτιώσεις στην έκβαση για αμφότερες τις ομάδες ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου σύμφωνα με τον προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη - IPI.

Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

Από τους 67 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για HAMA, δεν σημειώθηκε ανταπόκριση. Από τους 356 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για ADA, ποσοστό 1,1 % (4 ασθενείς) ήταν θετικοί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλαγεί από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με rituximab σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με οζώδες λέμφωμα. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική του rituximab μετά από τη χορήγηση σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε εφάπαξ δόση 375 mg/m², 625 mg/m² και 800 mg/m² συγκρίθηκε με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 375 mg/m² σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα. Μετά από την υποδόρια χορήγηση, η απορρόφηση του rituximab είναι αργή, φτάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις περίπου 3 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμήθηκε στο 71%. Η έκθεση του rituximab αυξήθηκε αναλογικά προς τη δόση σε δοσολογικό εύρος από 375 mg/m² έως 800 mg/m² για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι, όπως είναι η κάθαρση, ο όγκος κατανομής και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν συγκρίσιμες για αμφότερα τα σκευάσματα.

Μελέτη BP22333 (SparkThera)

Μία μελέτη φάσης Ib δύο σταδίων για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα στο πλαίσιο της θεραπείας συντήρησης.

Στο στάδιο 2, το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera χορηγήθηκε σε σταθερή δόση 1400 mg ως υποδόρια ένεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, μετά από τουλάχιστον έναν κύκλο χορήγησης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, οι

οποίοι είχαν ανταποκριθεί προηγουμένως στο σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera στη φάση εφόδου.

Η σύγκριση των προβλεπόμενων διάμεσων δεδομένων της C_{max} για το σκεύασμα υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Μελέτη BP22333 (Spark Thera): Απορρόφηση - Φαρμακοκινητικές παράμετροι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

	Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera	Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera
Προβλεπόμενη διάμεση C_{max} (q2m) $\mu\text{g/mL}$	201	209
Προβλεπόμενη διάμεση C_{max} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	189	184

Η διάμεση T_{max} για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης του MabThera ήταν περίπου 3 ημέρες συγκριτικά με την T_{max} που παρατηρείται στην ή κοντά στο τέλος της έγχυσης για το σκεύασμα ενδοφλέβιας έγχυσης.

Μελέτη BO22334 (SABRINA)

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε σταθερή δόση 1400 mg χορηγήθηκε για 6 κύκλους υποδορίως κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων, μετά από τον πρώτο κύκλο χορήγησης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με οζώδες λέμφωμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η C_{max} του rituximab στον ορό στον κύκλο 7 ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δύο σκέλη αγωγής, με γεωμετρικές μέσες τιμές (CV%) 250,63 (19,01) $\mu\text{g/mL}$ και 236,82 (29,41) $\mu\text{g/mL}$ για το σκεύασμα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα, με αποτέλεσμα γεωμετρικού μέσου λόγου ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) 0,941 (90% CI: 0,872, 1,015).

Κατανομή/Αποβολή

Η γεωμετρική μέση C_{trough} και η γεωμετρική μέση AUCt από τις μελέτες BP22333 και BO22334 συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κατανομή/Αποβολή - Φαρμακοκινητικές παράμετροι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

Μελέτη BP22333 (Spark Thera)				
	Γεωμετρική μέση C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/mL}$	Γεωμετρική μέση C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	Γεωμετρική μέση AUC _T κύκλος 2 (q2m) $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$	Γεωμετρική μέση AUC _T κύκλος 2 (q3m) $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$
Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera	32,2	12,1	5430	5320
Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera	25,9	10,9	4012	3947
Μελέτη BO22334 (SABRINA)				
	Γεωμετρικός μέσος όρος Τιμές C_{trough} στον κύκλο 8 πριν από τη δόση $\mu\text{g/mL}$		Γεωμετρικός μέσος όρος Τιμές AUC στον κύκλο 7 $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$	
Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera	134,6		3778	
Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera	83,1		2734	

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε 403 ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, οι οποίοι έλαβαν σκεύασμα υποδόριας και/ή ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, σε εφάπαξ ή πολλαπλές εγχύσεις του MabThera ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, οι εκτιμήσεις πληθυσμού για τη μη ειδική κάθαρση (CL_1), αρχική ειδική κάθαρση (CL_2) που πιθανώς προέκυψαν από τα Β κύτταρα ή από το φορτίο του όγκου, και ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (V_1) ήταν 0,194 L/ημέρα, 0,535 L/ημέρα, και 4,37 L/ημέρα, αντίστοιχα. Ο υπολογισμένος διάμεσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης του MabThera ήταν 29,7 ημέρες (εύρος 9,9 έως 91,2 ημέρες). Το σύνολο των δεδομένων ανάλυσης περιελάμβανε 6.003 ποσοτικοποιημένα δείγματα από 403 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε σκεύασμα υποδόριας και/ή ενδοφλέβιας χορήγησης rituximab στις μελέτες BP22333 (3.736 δείγματα από 277 ασθενείς) και BO22334 (2.267 δείγματα από 126 ασθενείς). Είκοσι εννέα (0,48%) παρατηρήσεις μετά από τη χορήγηση της δόσης (όλες από τη μελέτη BP22333) ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης. Δεν υπήρξαν ελλείψεις τιμές συμμεταβλητών, εκτός από τον αρχικό αριθμό των Β-κυττάρων. Το αρχικό φορτίο του όγκου ήταν διαθέσιμο μόνο στη μελέτη BO22334.

Ειδικοί πληθυσμοί

Στην κλινική δοκιμή BO22334, παρατηρήθηκε επίδραση ανάμεσα στο μέγεθος του σώματος και στους λόγους έκθεσης που αναφέρθηκαν στον κύκλο 7, μεταξύ του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης rituximab 1400 mg q3w και του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης rituximab 375 mg/m² με λόγους C_{trough} 2,29, 1,31 και 1,41 σε ασθενείς με χαμηλή, μεσαία και υψηλή επιφάνεια σώματος (Body Surface Area, BSA), αντίστοιχα (χαμηλή BSA \square 1,70 m², 1,70 m² < μεσαία BSA < 1,90 m², υψηλή BSA \square 1,90 m²). Οι αντίστοιχοι λόγοι AUC_T ήταν 1,66, 1,17 και 1,32.

Δεν υπήρξαν στοιχεία κλινικά σημαντικών εξαρτήσεων της φαρμακοκινητικής του rituximab από την ηλικία και το φύλο.

Αντι-rituximab αντισώματα εντοπίστηκαν σε 13 μόνο ασθενείς και δεν οδήγησαν σε κλινικά σημαντική αύξηση στην κάθαρση σε σταθερή κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το rituximab έχει δειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ειδικό για το αντιγόνο CD20 των Β κυττάρων. Σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus δεν παρατηρήθηκε καμία άλλη επίδραση, εκτός από την αναμενόμενη φαρμακολογική μείωση των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο λεμφικό ιστό.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της ανάπτυξης σε πιθήκους cynomolgus σε δόσεις μέχρι και 100 mg/kg (θεραπεία στις ημέρες 20-50 της κύησης) και δεν αποκάλυψαν καμία ένδειξη τοξικότητας για το έμβryo λόγω του rituximab. Ωστόσο, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη φαρμακολογική μείωση των Β κυττάρων στα λεμφοειδή όργανα των εμβρύων, η οποία επέμεινε στη μεταγεννητική περίοδο και συνοδεύτηκε από μείωση των επιπέδων της IgG των αντίστοιχων νεογέννητων ζώων. Ο αριθμός των Β κυττάρων επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές στα συγκεκριμένα ζώα μέσα σε 6 μήνες από τη γέννησή τους και δεν επέδρασε αρνητικά στην αντίδραση στην ανοσοποίηση.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι καθιερωμένοι έλεγχοι για να διερευνηθεί η μεταλλαξιογένεση, καθώς οι έλεγχοι αυτού του είδους δεν αφορούν το συγκεκριμένο μόριο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για να θεμελιωθεί το δυναμικό καρκινογένεσης του rituximab.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του rituximab ή της rHuPH20 στη γονιμότητα. Σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus, δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα πιθήκων αρσενικού ή θηλυκού γένους. Επιπλέον, δεν έχουν καταδειχθεί επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος σε σχέση με την rHuPH20.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες, η rHuPH20 προκάλεσε μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και απώλεια εμφυτεύσεων σε συστηματικές εκθέσεις επαρκώς πάνω από τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης των ανθρώπων.

Δεν υπάρχουν στοιχεία δυσμορφογένεσης (δηλ. τερατογένεσης) λόγω της συστηματικής έκθεσης στην rHuPH20.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

L-μεθιονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera και το υλικό της σύριγγας από πολυπροπυλένιο ή πολυανθρακικό ή τις βελόνες ένεσης και μεταφοράς από ανοξείδωτο ατσάλι και τα κωνικά πώματα Luer πολυαιθυλενίου.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

30 μήνες

Μετά από το πρώτο άνοιγμα

Από τη στιγμή που θα μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, το διάλυμα του σκευάσματος για υποδόρια χορήγηση MabThera είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C και στη συνέχεια για 8 ώρες στους 30°C σε διάχυτο φως.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η παρασκευή του θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Πριν από τη χρήση, το χρονικό διάστημα και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη διάρκεια της χρήσης, αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και ροζ πλαστικό αποσπώμενο δίσκο, το οποίο περιέχει 1400 mg/11,7mL rituximab.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το MabThera διατίθεται σε στείρα, ελεύθερα συντηρητικών και πυρετογόνων, φιαλίδια μίας χρήσης. Ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο περιλαμβάνεται επί των φιαλιδίων, το οποίο καθορίζει την περιεκτικότητα, την οδό χορήγησης και την ένδειξη. Αυτό το αυτοκόλλητο θα πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο και να επικολλάται στη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία αναφορικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και των άλλων αιχμηρών αντικειμένων ιατρικής χρήσης:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες ποτέ δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμο περιέκτη ανθεκτικό στις διατρήσεις).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Ιουνίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Ιουνίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL περιέχει 120 mg rituximab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL rituximab.

Το rituximab είναι ένα χμιαρικό μονοκλωνικό αντίσωμα μύος/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλυσών μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Ωοθήκη κινεζικού κρηκίτου) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές προς ιριδίζον, άχρωμο προς υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MabThera ενδείκνυται σε ενήλικες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων και σε υποτροπή/ανθεκτικών ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένου του MabThera ή σε ανθεκτικούς ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με MabThera συν χημειοθεραπεία.

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας, και σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από κάθε χορήγηση του MabThera, θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα αποτελείται από ένα αντιπυρετικό και ένα αντιισταμινικό, π.χ. παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη.

Εάν το MabThera δεν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera για χρήση σε ενήλικες ασθενείς είναι μία υποδόρια ένεση σε σταθερή δόση των 1600 mg ανεξάρτητα από την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκευάσματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση. Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στον δεύτερο ή στους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι ετικέτες του φαρμακευτικού προϊόντος για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και περιεκτικότητα, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να δίνεται μόνο μέσω υποδόριας ένεσης. Η περιεκτικότητα των 1600 mg προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο στη ΧΛΛ.

Συνιστάται η προφύλαξη με επαρκή ενυδάτωση και η χορήγηση ουρικοστατικών με έναρξη στις 48 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας για τους ασθενείς με ΧΛΛ προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος συνδρόμου λύσης του όγκου. Για τους ασθενείς με ΧΛΛ, ο αριθμός λεμφοκυττάρων των οποίων είναι $> 25 \times 10^9/L$, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση 100 mg πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης λίγο πριν από τη χορήγηση του MabThera προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των οξέων αντιδράσεων στην έγχυση και/ή του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Η συνιστώμενη δόση του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τους μη προθεραπευμένους ασθενείς και τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο είναι: σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 375 mg/m^2 επιφάνειας σώματος, χορηγούμενο την ημέρα 0 του πρώτου κύκλου θεραπείας, ακολουθούμενο από σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera ενιόμενο σε σταθερή δόση 1600 mg ανά κύκλο, την ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου (συνολικά: 6 κύκλοι). Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να δίνεται μετά από τη χορήγηση του MabThera.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του MabThera. Όταν το MabThera χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις μειώσεις της δόσης για τα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MabThera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας >65 ετών).

Τρόπος χορήγησης

Υποδόριες ενέσεις

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera 1600 mg θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως υποδόρια ένεση, σε διάστημα 7 περίπου λεπτών. Η υποδερμική βελόνα της ένεσης πρέπει να προσαρτάται στη σύριγγα αμέσως πριν από τη χορήγηση για να αποφευχθεί η πιθανή απόφραξη της βελόνας.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να ενίεται υποδορίως στο κοιλιακό τοίχωμα και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές με ελιές ή ουλές.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την πραγματοποίηση των ενέσεων σε άλλα σημεία του σώματος, επομένως, οι ενέσεις θα πρέπει να περιορίζονται στο κοιλιακό τοίχωμα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγούνται κατά προτίμηση σε διαφορετικά σημεία.

Εάν η ένεση διακοπεί, μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια θέση ή ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί άλλο σημείο, ανάλογα με την περίπτωση.

Χορήγηση ενδοφλέβιας έγχυσης

Θα πρέπει να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για το MabThera 100 mg και 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μυϊκής προέλευσης, την υαλουρονιδάση ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η παρακολούθηση της ασφάλειας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται στην παράγραφο 4.4 αφορούν στη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera στις εγκεκριμένες ενδείξεις της *Θεραπείας του μη Hodgkin λεμφώματος* (περιεκτικότητα 1400 mg) και της *Θεραπείας της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας* (περιεκτικότητα 1600 mg). Για πληροφορίες σχετικά με τις άλλες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η χρήση του MabThera ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωθέντα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, η περαιτέρω χορήγηση της δόσης μπορεί να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Ο ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά τα συμπτώματα είναι πιθανό να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Η συμβουλή νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδεδειγμένη.

Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με σκιαγραφικό, η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικές νευρολογικές εκτιμήσεις.

Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΑ, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευούνται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς τα άτομα αυτά ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΑ, το MabThera πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Μετά από την αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ), έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν ο πρώιμος εντοπισμός της ΠΠΑ και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera ενδέχεται να οδηγήσουν σε παρόμοια σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση.

Σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις

Το MabThera σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ενδέχεται να μην διακρίνεται κλινικά από τις οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσεως του όγκου και αναφυλακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια. Οι αντιδράσεις αυτές δεν σχετίζονται συγκεκριμένα με την οδό χορήγησης του Mabthera και μπορούν να παρατηρηθούν με αμφότερα τα σκευάσματα.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, με έναρξη η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών μετά από την έναρξη της πρώτης ενδοφλέβιας έγχυσης του MabThera. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονταν από πνευμονικά συμβάντα και σε ορισμένες περιπτώσεις περιελάμβαναν την ταχεία λύση του όγκου και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου επιπρόσθετα σε πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση, αγγειοοίδημα και άλλα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξία, σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Το συγκεκριμένο σύνδρομο ενδέχεται να σχετίζεται με ορισμένα χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσεως όγκου όπως υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υπερφωσφαταιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), και ενδέχεται να σχετίζεται με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ενδέχεται να συνοδεύεται από συμβάντα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πτωχής έκβασης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως στους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (βλ. παράγραφο 4.2) και θα πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων ενδέχεται να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράμει ή αποκλεισθεί. Μετά από την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω

θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό ($\geq 25 \times 10^9/L$) κυκλοφορούντων κακοήθων κυττάρων, όπως είναι οι ασθενείς με ΧΛΛ, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαίρεση της δόσης σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οποιωνδήποτε επακόλουθων κύκλων, εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων εξακολουθεί να είναι $> 25 \times 10^9/L$.

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς, έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται κατά κανόνα μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντιισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας ενδέχεται να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία.

Επειδή ενδέχεται να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του MabThera, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera.

Έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των ειδών σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10% των ασθενών) βλ. παράγραφο 4.8. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης MabThera και τη χορήγηση ενός αντιυπερτασικού, ενός αντιισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλείστε να διαβάσετε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις.

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε έως και το 50% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Οι αντιδράσεις, οι οποίες σημειώθηκαν σε διάστημα 24 ωρών από την υποδόρια ένεση αποτελούνταν κυρίως από ερύθημα, κνησμό, εξάνθημα και αντιδράσεις στη θέση της ένεσης όπως είναι ο πόνος, το οίδημα και η ερυθρότητα, και η φύση τους ήταν γενικά ήπια ή μέτρια ($1^{ου}$ ή $2^{ου}$ βαθμού) και παροδική (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν πόνο, οίδημα, σκλήρυνση, αιμορραγία, ερύθημα, κνησμό και εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες τοπικές δερματικές αντιδράσεις σημειώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Η πλειοψηφία των τοπικών δερματικών αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ήπιες ή μέτριες και υποχώρησαν χωρίς καμία ειδική θεραπεία.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενης με τη χορήγηση αντίδρασης παρατηρείται γενικά στον κύκλο ένα. Η έναρξη της θεραπείας με ενδοφλέβια έγχυση

MabThera θα επέτρεπε τον καλύτερο χειρισμό των αντιδράσεων χορήγησης επιβραδύνοντας ή σταματώντας την ενδοφλέβια έγχυση.

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκεύασματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση. Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στο δεύτερο ή τους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Όπως και με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης, το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχουν πλήρη μέσα ανάνηψης άμεσα διαθέσιμα και κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας. Θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία αποτελείται από ένα αναλγητικό/αντιπυρετικό και ένα αντισταμινικό πριν από κάθε δόση του σκεύασματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Πρέπει να εξετάζεται, επίσης, το ενδεχόμενο χορήγησης προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Ενδέχεται να απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να επικοινωνήσουν αμέσως με τον θεράποντα ιατρό τους, εάν τα συμπτώματα είναι δηλωτικά σοβαρής υπερευαισθησίας ή εάν σημειωθεί σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οποιαδήποτε στιγμή μετά από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κολπικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογικές τοξικότητες

Παρόλο που το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησής του ως θεραπεία σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων $< 1,5 \times 10^9/L$ και/ή αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera έχει χρησιμοποιηθεί σε 21 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών χωρίς να προκαλέσει μυελοτοξικότητα.

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παράγραφο 4.8). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων, οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε σοβαρή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, σε ασθενείς που λάμβαναν το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών εκτέθηκε επίσης σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Περιορισμένες πληροφορίες από μία μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με MabThera ενδέχεται επίσης να επιδεινώσει την έκβαση των πρωτοπαθών λοιμώξεων ηπατίτιδας Β. Ο έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της αγωγής με MabThera. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBcAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με MabThera. Οι ορολογικά θετικοί ασθενείς (είτε για HBsAg είτε για HBcAb) θα πρέπει να συμβουλευούνται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΜΛ) κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκεύασματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera στη ΧΛΛ (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Ανοσοποίηση

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών. Εντούτοις, με τα εμβόλια μη ζώντων ιών, τα ποσοστά ανταπόκρισης ενδέχεται να μειωθούν. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με υποτροπιάζον χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, όταν συγκρίθηκαν με υγιή άτομα του σκέλους ελέγχου, τα οποία δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή, είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16% έναντι 81%), και το νεοαντιγόνο Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% έναντι 69% όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος). Για τους ασθενείς με ΧΛΛ μπορούν να υποτεθούν παρόμοια αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες μεταξύ των δύο ασθενειών, αλλά αυτό δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μίας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανεμευλογιά) διατηρήθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, που ενδεχομένως σχετίζεται με το MabThera, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το MabThera.

Στους ασθενείς με ΧΛΛ, η συγχορήγηση με MabThera δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της φλουδαραβίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης. Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία εμφανής επίδραση της φλουδαραβίνης και της κυκλοφωσφαμίδης στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Οι ασθενείς με τίτλους ανθρώπινων αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA) ή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) ενδέχεται να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή

αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν λαμβάνουν άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου παραμονής του rituximab σε ασθενείς με εξάλειψη Β κυττάρων, οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 12 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Κύηση

Οι IgG ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές τα επίπεδα των Β κυττάρων σε ανθρώπινα νεογνά μετά από τη έκθεση της μητέρας σε MabThera. Δεν υπάρχουν επαρκή και καλά ελεγχόμενα στοιχεία από μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η παροδική εξάλειψη των Β κυττάρων και η λεμφοπενία έχουν αναφερθεί σε ορισμένα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες, οι οποίες εκτέθηκαν στο rituximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Γι' αυτούς τους λόγους, το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το rituximab εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, επειδή η μητρική IgG εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, και το rituximab ήταν ανιχνεύσιμο στο γάλα πιθήκων που θηλάζαν, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera και για 12 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Γονιμότητα

Οι μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν επιβλαβείς επιδράσεις του rituximab ή της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης υαλουρονιδάσης (rHuPH20) στα αναπαραγωγικά όργανα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabThera στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρόλο που η φαρμακολογική δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι το MabThera θα μπορούσε να ασκήσει καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται σε αυτή την παράγραφο αφορούν στη χρήση του MabThera στην ογκολογία.

Για πληροφορίες σχετικά με τις αυτοάνοσες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος ανάπτυξης, το προφίλ ασφάλειας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συγκρίσιμο με αυτό του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης εξαιρουμένων των τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης, ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera. Στη φάση 3 δοκιμή για το NHL SABRINA (BO22334), αναφέρθηκαν τοπικές δερματικές αντιδράσεις σε έως και το 20% των ασθενών που έλαβαν το υποδορίως χορηγούμενο MabThera. Οι συχνότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σκέλος με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ερύθημα στη θέση ένεσης (13%), άλγος στη θέση ένεσης (7%) και οίδημα στη θέση ένεσης (4%). Τα συμβάματα τα οποία παρατηρήθηκαν μετά από την υποδόρια χορήγηση ήταν ήπια ή μέτρια, εξαιρουμένου ενός ασθενούς, ο οποίος ανέφερε μία τοπική δερματική αντίδραση έντασης Βαθμού 3 (εξάνθημα στη θέση ένεσης) μετά από την πρώτη υποδόρια χορήγηση MabThera (Κύκλος 2). Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συχνότερες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου υποδόριας χορήγησης (Κύκλος 2), με ακόλουθες εκείνες κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου και η επίπτωση μειώθηκε με τις επακόλουθες ενέσεις. Παρόμοια συμβάντα παρατηρήθηκαν στη μελέτη SAWYER (BO25341) για ΧΛΛ και αναφέρθηκαν σε έως και το 42% των ασθενών στο σκέλος με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera. Οι συχνότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν το ερύθημα στη θέση ένεσης (26%), το άλγος στη θέση ένεσης (16%) και το οίδημα στη θέση ένεσης (5%). Δύο ασθενείς στη μελέτη SAWYER εμφάνισαν τοπικές δερματικές αντιδράσεις 3^{ου} Βαθμού (ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος στη θέση ένεσης και οίδημα στη θέση ένεσης).

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera

Ο κίνδυνος σχετιζόμενων με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera οξέων αντιδράσεων που σχετίζονταν με τη χορήγηση, εκτιμήθηκε σε τρεις κλινικές μελέτες: SparkThera και SABRINA (οι δύο μελέτες στο NHL) και μελέτη SAWYER στη ΧΛΛ.

Στη μελέτη SABRINA, σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (≥3ου βαθμού) αναφέρθηκαν σε δύο ασθενείς (2%) μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Τα συγκεκριμένα συμβάματα ήταν Βαθμού 3 εξάνθημα στη θέση ένεσης και ξηροστομία. Στη μελέτη SparkThera, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις. Στη μελέτη SAWYER (BO25341), σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (≥3ου βαθμού) αναφέρθηκαν σε τέσσερις ασθενείς (5%) μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Τα συμβάντα αυτά ήταν θρομβοπενία 4^{ου} Βαθμού και 3^{ου} Βαθμού άλγος, ερύθημα στη θέση ένεσης και κνίδωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

Εμπειρία από το μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως θεραπεία εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (Adverse Drug Reactions, ADRs) που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1% μετά από οκτώ δόσεις MabThera.

Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών και ιογενών) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν οι εξής:

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παράγραφο 4.4.
- Λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.4.
- Καρδιαγγειακές διαταραχές, βλ. παράγραφο 4.4.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνουν την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και την ΠΠΑ (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν με το MabThera, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στη συνέχεια στην κατηγορία «μη γνωστές».

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs), που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera ως μονοθεραπεία/θεραπεία συντήρησης ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, +βρογχίτιδα	σηψαιμία, +πνευμονία, +εμπύρετη λοίμωξη, +έρπητς ζωστήρας, +λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, +οξεία βρογχίτιδα, +παραρρινοκολπίτιδα, ηπατίτιδα Β ¹		σοβαρή ιογενής λοίμωξη ²		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία, λευκοπενία, +εμπύρετη ουδετεροπενία, +θρομβοπενία	αναιμία, +πανκυτταροπενία, +κοκκιοκυτταροπενία	διαταραχές πηκτικότητας απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπάθεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM ορού ³	όψιμη ουδετεροπενία ³
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ⁴ , αγγειοοίδημα	υπερευαισθησία		αναφυλαξία	σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ⁴ , ορονοσία	οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁴

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεστιαμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρικήτητα			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραισθησία, υπαισθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	δυσγευσία		περιφερική νευροπάθεια, πάρεση προσωπικού νεύρου ⁵	κρανιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁵
Οφθαλμικές διαταραχές		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			σοβαρή απώλεια της όρασης ⁵	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές, ωταλγία				απώλεια ακοής ⁵
Καρδιακές διαταραχές		⁺ έμφραγμα μυοκαρδίου ^{4 και 6} , αρρυθμία, ⁺ κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, ⁺ καρδιακή διαταραχή	⁺ ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, ⁺ υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, ⁺ κοιλιακή ταχυκαρδία, ⁺ στηθάγχη, ⁺ ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία	σοβαρές καρδιακές διαταραχές ^{4 και 6}	καρδιακή ανεπάρκεια ^{4 και 6}	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταρο- κλαστική αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος [†] , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονοπά- θεια ⁷	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁴	δήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερι- κού συστήματος	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας		γαστρεντερική διάτρηση ⁷	

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, + αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, + διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens- Johnson τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) ⁷	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχνεαλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος					νεφρική ανεπάρκεια ⁴	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, φρίκια, εξασθένηση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, + κόπωση, + ρίγη, + πολυοργανική ανεπάρκεια ⁴	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					

Για κάθε όρο, η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες έως σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με «+» όπου η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (≥3ου βαθμού σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια τοξικότητας NCI). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες¹ συμπεριλαμβάνει επανεργοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ²
² βλ. επίσης την παράγραφο για τη λοίμωξη παρακάτω
³ βλ. επίσης την παράγραφο για τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω
⁴ βλ. επίσης την παράγραφο για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρακάτω. Σπάνια αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά
⁵ σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εμφανίστηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία έως και αρκετούς μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera
⁶ παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή κατάσταση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και σχετίστηκαν κυρίως με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις.
⁷ περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη του MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολοιμώξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία.

Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 50 % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες περιελάμβαναν το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα περιελάμβαναν έξαψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεγία, εξασθένηση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του

όγκου. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε έως και το 12 % των περιστατικών. Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλική μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώθηκε σημαντικά με τις επόμενες εγχύσεις και είναι <1% των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) MabThera.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70-80% των ασθενών, αλλά σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών.

Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και έρπητα ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη όταν συγκρίθηκε με την παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, με τη θεραπεία με MabThera έχουν αναφερθεί άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις είτε νέες, είτε επανενεργοποιημένες, είτε επιδεινούμενες, ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (Κυτταρομεγαλοϊό, ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella Zoster Virus) και Ιό Απλού Έρπητα), ιό JC (ΠΠΑ) και ιό ηπατίτιδας C. Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας PML μετά από την επιδείνωση της νόσου και την επαναληπτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ, η επίπτωση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β 3^{ου}/4^{ου} βαθμού (επανενεργοποίηση και πρωτοπαθής λοίμωξη) ήταν 2% στο σκέλος R-FC έναντι 0% στο σκέλος FC. Παρατηρήθηκε εξέλιξη του σαρκώματος Kaposi σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε MabThera με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν στις μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι ασθενείς ήταν στην πλειοψηφία τους θετικοί σε HIV.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων με MabThera, αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3^{ου} και 4^{ου} βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2% των ασθενών, αναιμία αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7% των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5% έναντι 2%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και ουδετεροπενία (10% έναντι 4%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 %, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως 3^{ου}/4^{ου} βαθμού λευκοπενία (R-CHOP 88% έναντι CHOP 79%, R-FC 23% έναντι FC 12%), 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ουδετεροπενία (R-CVP 24% έναντι CVP 14%, R-CHOP 97% έναντι CHOP 88%, R-FC 30% έναντι FC 19% στη μη προθεραπευμένη ΧΛΛ), πανκυτταροπενία 3^{ου}/4^{ου} βαθμού (R-FC 3% έναντι FC 1% στη μη προθεραπευμένη ΧΛΛ) με υψηλότερες συχνότητες συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία μόνο. Ωστόσο, η υψηλότερη επίπτωση της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δεν σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Οι μελέτες με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε μη προθεραπευμένη και υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ έχουν θεμελιώσει ότι σε έως και το 25% των ασθενών υπό θεραπεία με R-FC η ουδετεροπενία επιμηκύνθηκε (ορίζεται ως

παραμονή του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ ανάμεσα στην ημέρα 24 και 42 μετά από την τελευταία δόση) ή εμφανίστηκε με όψιμη έναρξη (ορίζεται ως αριθμός ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ μετά από 42 ημέρες μετά από την τελευταία δόση σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη παρατεταμένη ουδετεροπενία ή οι οποίοι ανέκαμψαν πριν από την ημέρα 42) μετά από θεραπεία με MabThera συν FC. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας. Αναφέρθηκαν ορισμένα περιστατικά όψιμης ουδετεροπενίας, τα οποία εκδηλώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων μετά από την τελευταία έγχυση του MabThera. Στη μελέτη πρώτης γραμμής στη ΧΛΛ, οι ασθενείς σταδίου C κατά Binet εμφάνισαν περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83% έναντι FC 71%). Στη μελέτη της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής ΧΛΛ, 3ου/4ου βαθμού θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 11% των ασθενών στην ομάδα R-FC συγκριτικά με το 9% των ασθενών στην ομάδα FC.

Στις μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα IgM ορού μετά από την έναρξη της θεραπείας, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με υπεργλοιοότητα και σχετιζόμενα συμπτώματα. Η παροδική αύξηση της IgM συνήθως επέστρεφε στο αρχικό τουλάχιστον επίπεδο σε διάστημα 4 μηνών.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8% των ασθενών με συχνότερα αναφερθέντα συμβάματα να είναι η υπόταση και η υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής και της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου) στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με MabThera συγκριτικά με το <1% των ασθενών υπό παρατήρηση. Στις μελέτες αξιολόγησης του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση των καρδιακών αρρυθμιών 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, κατά κύριο λόγο των υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως είναι η ταχυκαρδία και ο κολπικός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9%) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5%). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στο πλαίσιο μίας έγχυσης MabThera είτε σχετίζονταν με προδιαθεσικές καταστάσεις, όπως είναι ο πυρετός, η λοίμωξη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσος. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP αναφορικά με την επίπτωση άλλων καρδιακών συμβαμάτων 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της νόσου του μυοκαρδίου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4% R-FC, 3% FC) όσο και στη μελέτη υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου (4% R-FC, 4% FC).

Αναπνευστικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, η έκβαση ορισμένων εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα.

Νευρολογικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (φάση θεραπείας εφόδου, η οποία αποτελείται από R-CHOP για οκτώ κύκλους κατά μέγιστο), τέσσερις ασθενείς (2%), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με R-CHOP και εμφάνιζαν στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν θρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση των άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5%) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία σημειώθηκαν όλα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση των διαταραχών του νευρικού συστήματος 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4% R-FC, 4% FC) όσο και στη μελέτη υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου (3% R-FC, 3% FC).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)/ συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, σπασμούς και μεταβολές της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για τα PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Διάρρηση του γαστρεντερολογικού σωλήνα, η οποία οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin (NHL). Στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία.

Επίπεδα IgG

Στην κλινική δοκιμή αξιολόγησης της θεραπείας συντήρησης με MabThera σε ανθεκτικό/υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρισκόνταν κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) (< 7 g/L) μετά από τη θεραπεία εφόδου σε αμφότερες τις ομάδες παρατήρησης και MabThera. Στην ομάδα παρατήρησης, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε στη συνέχεια πάνω από το LLN, αλλά παρέμεινε σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60% στην ομάδα του MabThera καθόλη τη διάρκεια θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36% μετά από 2 έτη).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με MabThera

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους σε ηλικία ασθενείς (<65 ετών).

Ογκώδης νόσος:

Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) 3^{ου}/4^{ου} βαθμού στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6% έναντι 15,4%). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες.

Επαναληπτική αγωγή:

Κατά την επαναληπτική αγωγή με περαιτέρω κύκλους MabThera, το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) ήταν παρόμοιο με το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) κατά την αρχική τους έκθεση (οποιοδήποτε βαθμού και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) 3^{ου}/4^{ου} βαθμού).

Υποπληθυσμοί ασθενών-Θεραπεία συνδυασμού MabThera

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας (<65 ετών), με μη προθεραπευμένη ή υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διατίθεται περιορισμένη εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση του MabThera, η οποία έχει μελετηθεί έως σήμερα σε ανθρώπους είναι 5.000 mg (2.250 mg/m²), τα οποία μελετήθηκαν σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετα θέματα ασφάλειας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως την έγχυση και να παρακολουθούνται στενά.

Σε τρεις ασθενείς της μελέτης SABRINA (BO22334) του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera για το NHL, χορηγήθηκε κατά λάθος το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης μέσω της ενδοφλέβιας οδού, έως μία μέγιστη δόση ριτουξιμάμπης 2.780 mg, χωρίς δυσμενή επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή σφάλματος κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής με MabThera, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έχουν αναφερθεί πέντε περιστατικά υπερδοσολογίας με MabThera μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Για τα τρία περιστατικά δεν αναφέρθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν συμπτώματα γριπώδους συνδρομής με δόση 1,8 g rituximab και θανατηφόρος αναπνευστική ανεπάρκεια με δόση 2 g rituximab.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01X C02

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ένα ένζυμο, το οποίο χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συγχωρηγούμενων ουσιών, όταν χορηγείται υποδόρια.

Το rituximab δεσμεύεται ειδικά με το διαμεμβρανικό αντιγόνο, CD20, μία μη-γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη, η οποία εντοπίζεται στα προ-B και ώριμα B λεμφοκύτταρα. Το αντιγόνο εκφράζεται σε ποσοστό >95 % επί του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων B κυτταρικής σειράς.

Το CD20 εντοπίζεται τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα κακοήθη B κύτταρα, όχι όμως και στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα προ-B κύτταρα, τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα ή άλλους φυσιολογικούς ιστούς. Το συγκεκριμένο αντιγόνο δεν ενδοκυττώνεται μετά από τη δέσμευσή του με το αντίσωμα και δεν αποπίπτει από την κυτταρική επιφάνεια. Το CD20 δεν κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερο αντιγόνο και, επομένως, δεν ανταγωνίζεται για τη δέσμευση με το αντίσωμα.

Το τμήμα Fab του rituximab δεσμεύεται στο αντιγόνο CD20 των B λεμφοκυττάρων και το τμήμα Fc μπορεί να επιστρατεύσει ανοσολογικούς δραστικούς μηχανισμούς με σκοπό τη διαμεσολάβηση στη λύση των B κυττάρων. Πιθανοί μηχανισμοί της διαμεσολαβούμενης κυτταρικής λύσεως περιλαμβάνουν την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) κυτταροτοξικότητα που προκύπτει από τη δέσμευση C1q, και την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα μέσω κυτταρικής ανοσίας (ADCC) που προκαλείται από έναν ή περισσότερους από τους Fcγ υποδοχείς της επιφάνειας

των κοκκιοκυττάρων, μακροφάγων και NK κυττάρων. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η δέσμευση του rituximab στο CD20 αντιγόνο των B λεμφοκυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Ο αριθμός των περιφερικών B κυττάρων μειώθηκε κάτω του φυσιολογικού μετά από την ολοκλήρωση της χορήγησης της πρώτης δόσης MabThera. Σε ασθενείς υπό θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, η ανάκαμψη των B κυττάρων άρχισε μέσα σε 6 μήνες θεραπείας και γενικά επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 12 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας, αν και σε ορισμένους ασθενείς αυτό μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (έως διάμεσο χρόνο ανάκαμψης 23 μηνών μετά από τη θεραπεία εφόδου). Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε άμεση εξάλειψη των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα μετά από δύο εγχύσεις MabThera 1.000 mg μεταξύ των οποίων μεσολάβησε διάστημα 14 ημερών. Ο αριθμός των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα αρχίζει να αυξάνεται από την εβδομάδα 24 και στοιχεία πολλαπλασιασμού των B κυττάρων παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ασθενών μέχρι την εβδομάδα 40, όταν το MabThera χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Κλινική εμπειρία του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη δύο μερών, φάσης Ib, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, παράλληλων ομάδων (SAWYER BO25341), σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ, προκειμένου να διερευνηθεί η μη κατωτερότητα του φαρμακοκινητικού προφίλ, μαζί με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Ο στόχος του Μέρους 1 ήταν να επιλεγεί η δόση του υποδόριου σκευάσματος MabThera που οδήγησε σε συγκρίσιμα επίπεδα C_{trough} του MabThera στον ορό συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Ένα σύνολο 64 ασθενών με ΧΛΛ εντάχθηκαν σε οποιοδήποτε σημείο πριν από τον κύκλο 5, κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η δόση των 1600 mg του υποδόριου σκευάσματος MabThera επελέγη για το Μέρος 2 της μελέτης.

Ο στόχος του Μέρους 2 ήταν να θεμελιωθεί η μη κατωτερότητα στα παρατηρηθέντα επίπεδα C_{trough} ανάμεσα στην επιλεγμένη υποδόρια δόση MabThera και στην ενδοφλέβια δόση αναφοράς του MabThera.

Ένα σύνολο 176 ασθενών με ΧΛΛ τυχαιοποιήθηκαν στις ακόλουθες δύο ομάδες θεραπείας:

- Υποδόριο MabThera (n= 88): 1^{ος} κύκλος ενδοφλέβιου MabThera 375 mg/m² σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συν επόμενοι κύκλοι (2-6) υποδόριου MabThera 1600 mg σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.
- Ενδοφλέβιο MabThera (n= 88): 1^{ος} κύκλος ενδοφλέβιου MabThera 375 mg/m² σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ακολουθούμενος από έως και 5 κύκλους ενδοφλέβιου MabThera 500 mg/m² σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στην ανάλυση των 176 ασθενών στο Μέρος 2 της SAWYER παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2

Αποτελέσματα της SAWYER (BO25341), σε σχέση με την αποτελεσματικότητα (Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία, Intent to Treat Population)

		Μέρος 2 N = 176	
		Rituximab σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης (n = 88)	Rituximab σκεύασμα υποδόριας χορήγησης (n = 88)
ORR ^a	Εκτίμηση σημείου	80.7% (n = 71)	85.2% (n = 75)
	95% CI	[70.9%, 88.3%]	[76.1%, 91.9%]
CRR ^a	Εκτίμηση σημείου	31.8% (n = 28)	27.3% (n = 24)
	95% CI	[22.3%, 42.6%]	[18.3%, 37.8%]
PFS ^b	Ποσοστό με σύμβαμα στην PFS	42.0% (n = 37)	34.1% (n = 30)
	95% CI	0.76 [0.47%, 1.23%]	

ORR – Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης

CRR – Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (ποσοστό με σύμβαμα, πρόοδο νόσου/υποτροπή ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία) – σε επίσκεψη παρακολούθησης στους 3 μήνες (Μέρος 2)

^b – τη στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση παρακολούθηση 53 μήνες)

Συνολικά, τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera 1600 mg διαθέτει συγκρίσιμο προφίλ οφέλους/κινδύνου με αυτό του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 500 mg/m².

Ανοσογονικότητα

Τα δεδομένα από το πρόγραμμα ανάπτυξης του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης του MabThera υποδεικνύουν ότι ο σχηματισμός αντι-rituximab αντισωμάτων μετά από την υποδόρια χορήγηση είναι συγκρίσιμος με αυτόν που παρατηρείται μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση.

Στη δοκιμή SAWYER (BO25341) η επίπτωση των αντι-rituximab αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, ήταν παρόμοια στα δύο σκέλη θεραπείας: 15% σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι 12% στο σκέλος υποδόριας χορήγησης. Η επίπτωση των αντι-rituximab αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, η οποία μετρήθηκε μόνο στους ασθενείς στο σκέλος υποδόριας χορήγησης, ήταν 12%. Κανένας από τους ασθενείς με θετική δοκιμασία για αντι-rHuPH20 αντισώματα δεν είχε και θετική δοκιμασία για αντισώματα αδρανοποίησης.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων αντι-rituximab ή αντι-rHuPH20 μετά από τη θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν είναι γνωστή. Δεν υπήρξε επίδραση της παρουσίας των αντισωμάτων αντι-rituximab ή αντι-rHuPH20 στην ασφάλεια, στην αποτελεσματικότητα ή στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Κλινική εμπειρία με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση MabThera στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σε δύο ανοιχτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένες δοκιμές, συνολικά 817 μη προθεραπευμένοι ασθενείς και 552 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία FC (φλουδαραβίνη 25 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 250 mg/m², ημέρες 1-3) κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους, είτε MabThera σε συνδυασμό με FC (R-FC). Το MabThera χορηγήθηκε σε δόση 375 mg/m² κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου μία ημέρα πριν από τη χημειοθεραπεία και σε

δόση 500 mg/m² την ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου θεραπείας. Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ εάν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα ή εάν ήταν ανθεκτικοί (το οποίο ορίζεται ως αποτυχία επίτευξης μερικής ύφεσης για τουλάχιστον 6 μήνες) στη φλουδαραβίνη ή σε οποιοδήποτε νουκλεοσιδικό ανάλογο. Συνολικά 810 ασθενείς (403 R-FC, 407 FC) για τη μελέτη πρώτης γραμμής (Πίνακας 2α και Πίνακας 2β) και 552 ασθενείς (276 R-FC, 276 FC) για τη μελέτη υποτροπιάζουσα/ανθεκτικής νόσου (Πίνακας 3) αναλύθηκαν για αποτελεσματικότητα.

Στη μελέτη πρώτης γραμμής, μετά από διάμεσο χρόνο παρατήρησης 48,1 μηνών, η διάμεση PFS ήταν 55 μήνες στην ομάδα R-FC και 33 μήνες στην ομάδα FC ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης έδειξε σημαντικό όφελος της θεραπείας R-FC έναντι της μονοθεραπείας με χημειοθεραπεία FC ($p = 0,0319$, δοκιμασία log-rank) (Πίνακας 2α). Το όφελος σε επίπεδο PFS παρατηρήθηκε συστηματικά στις περισσότερες υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν ανάλογα με τον κίνδυνο της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση (δηλ. στάδια A-C κατά Binet) (Πίνακας 2β).

Πίνακας 2α Θεραπεία πρώτης γραμμής της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα για το
MabThera συν FC έναντι μονοθεραπείας με FC – διάμεσος χρόνος παρατήρησης
48,1 μηνών

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier του διάμεσου χρόνου έως το σύμβαμα (μήνες)			Μείωση κινδύνου
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Συνολική επιβίωση	NR	NR	0,0319	27%
Ελεύθερη συμβάντων επιβίωση	31,3	51,8	<0,0001	44%
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Ποσοστά CR	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Επιβίωση χωρίς νόσο (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Χρόνος έως τη νέα θεραπεία	47,2	69,7	<0,0001	42%

Ανάλυση ποσοστού ανταπόκρισης και ποσοστών CR χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χετράγωνο. NR: δεν επετεύχθη, n.a.: δεν εφαρμόζεται

*: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR

**: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Πίνακας 2β Θεραπεία πρώτης γραμμής της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Λόγοι κινδύνου της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ανάλογα με το στάδιο Binet
(ITT) – διάμεσος χρόνος παρατήρησης 48,1 μηνών

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	Αριθμός ασθενών		Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	τιμή p (δοκιμασία Wald, χωρίς προσαρμογή)
	FC	R-FC		
Στάδιο A κατά Binet	22	18	0,39 (0,15, 0,98)	0,0442
Στάδιο B κατά Binet	259	263	0,52 (0,41, 0,66)	<0,0001
Στάδιο C κατά Binet	126	126	0,68 (0,49, 0,95)	0,0224

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης

Στη μελέτη υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν 30,6 μήνες στην ομάδα R-FC και 20,6 μήνες στην ομάδα FC ($p=0,0002$, δοκιμασία log-rank). Όφελος σε επίπεδο PFS παρατηρήθηκε σε σχεδόν όλες τις υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν ανάλογα με τον κίνδυνο νόσου κατά την αρχική εκτίμηση. Αναφέρθηκε μικρή αλλά όχι σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο.

Πίνακας 3 Θεραπεία της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας – επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα για το MabThera συν FC έναντι της μονοθεραπείας με FC (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 25,3 μηνών)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier του διάμεσου χρόνου έως το σύμβαμα (μήνες)			Μείωση κινδύνου
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Συνολική επιβίωση	51,9	NR	0,2874	17%
Ελεύθερη συμβάντων επιβίωση	19,3	28,7	0,0002	36%
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Ποσοστά CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	27,6	39,6	0,0252	31%
Επιβίωση χωρίς νόσο (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Χρόνος έως τη νέα θεραπεία για τη ΧΛΛ	34,2	NR	0,0024	35%

Ανάλυση ποσοστού ανταπόκρισης και ποσοστών CR χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ τετράγωνο.

*: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR, NR: δεν επετεύχθη n.a.: δεν εφαρμόζεται

** : ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Τα αποτελέσματα από άλλες υποστηρικτικές μελέτες χρήσης του MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα (συμπεριλαμβανομένων των CHOP, FCM, PC, PCM, βενδαμoustίνης και κλαδριμπίνης) για τη θεραπεία των μη προθεραπευμένων ασθενών και/ή των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ έχουν επιδείξει, επίσης, υψηλά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης με όφελος σε επίπεδο ποσοστών PFS, παρά την ηπίως υψηλότερη τοξικότητα (ειδικά μυελοτοξικότητα). Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν τη χρήση του MabThera με οποιαδήποτε χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα σε περίπου 180 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MabThera έχουν δείξει κλινικό όφελος (συμπεριλαμβανομένης της CR) και υποστηρίζουν την επαναληπτική αγωγή με MabThera.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλαγεί από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με rituximab σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με ΧΛΛ. Βλ. Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το MabThera στη σταθερή δόση των 1600 mg χορηγήθηκε για 5 κύκλους υποδορίως σε διαστήματα 4 εβδομάδων, μετά από τον πρώτο κύκλο του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφamide (FC)). Η C_{max} του MabThera στον ορό στον Κύκλο 6 ήταν χαμηλότερη στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με το σκέλος του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης, με γεωμετρικές μέσες τιμές (CV%) 202 (36,1) µg/mL και 280 (24,6) µg/mL με προκύπτοντα γεωμετρικό μέσο λόγο (C_{max,SC}/C_{max,IV}) 0,719 (90% CI: 0,653, 0,792). Ο γεωμετρικός

μέσος t_{max} στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν περίπου 3 ημέρες συγκριτικά με τον t_{max} που παρατηρήθηκε στο τέλος ή κοντά στο τέλος της έγχυσης για την ομάδα του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές C_{trough} (CV%) στον Κύκλο 5 (προ-δόση Κύκλος 6) ήταν υψηλότερες στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera συγκριτικά με την ομάδα του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, 97,5 $\mu\text{g/mL}$ (42,6) έναντι 61,5 $\mu\text{g/mL}$ (63,9) αντίστοιχα με προκύπτοντα προσαρμοσμένο γεωμετρικό μέσο λόγο [90% CI] 1,53 [1,27-1,85]. Παρόμοια, οι γεωμετρικές μέσες τιμές AUC (CV%) στον Κύκλο 6 ήταν υψηλότερες στην ομάδα του σκευάσματος για υποδόρια χορήγηση συγκριτικά με την ομάδα του σκευάσματος για ενδοφλέβια χορήγηση: 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$ (34,2) έναντι 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$ (32,8) αντίστοιχα) με προκύπτοντα προσαρμοσμένο γεωμετρικό μέσο λόγο [90% CI] 1,10 [0,98-1,24]. Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της μελέτης BO25341 (SAWYER) υπολογίστηκε μία απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 68,4%.

Κατανομή/Αποβολή

Ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera 1600mg είναι 30 ημέρες, η εκτιμώμενη κάθαρση είναι 0,22 L/ημέρα και ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος είναι 4,65 L.

Ειδικοί πληθυσμοί

Όπως συνηθίζεται με τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι παράμετροι φαρμακοκινητικής του rituximab εξαρτώνταν από τις τιμές του μεγέθους του σώματος. Όλες οι παράμετροι για την κάθαρση και τον όγκο αυξήθηκαν με το BSA (Body Surface Area). Επιπρόσθετα, ο κεντρικός όγκος ήταν ελαφρώς (9%) χαμηλότερος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Οι παράμετροι για την απορρόφηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης μειώθηκαν με τον αυξανόμενο BMI (Δείκτη Μάζας Σώματος). Οι υπό όρους προσομοιώσεις οι οποίες συνόψισαν την επίδραση όλων των εξαρτήσεων από το μέγεθος του σώματος στην έκθεση της ριτουξιμάμπης κατέδειξαν ότι, ενώ η σταθερή υποδόρια χορήγηση οδηγεί σε μεγαλύτερες διαφορές στην έκθεση (C_{trough} και AUC_T) μεταξύ ατόμων με χαμηλά και υψηλά μεγέθη σώματος συγκριτικά με την προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ενδοφλέβια χορήγηση, επιτρέπει τη διατήρηση των τιμών C_{trough} και AUC_T για όλες τις ομάδες μεγέθους σώματος σε επίπεδα όχι χαμηλότερα από τα επίπεδα που επιτεύχθηκαν με την ενδοφλέβια χορήγηση, επιτυγχάνοντας επομένως τουλάχιστον τον ίδιο στόχο κορεσμού όπως η ενδοφλέβια χορήγηση. Για τα άτομα που ζύγιζαν > 90 kg, οι τιμές C_{trough} ήταν ίδιες για τα σχήματα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης. Για τα άτομα που ζύγιζαν 60-90 kg και < 60 kg, οι μέσες τιμές C_{trough} μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν περίπου 16% και 34% χαμηλότερες συγκριτικά με το σχήμα υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα. Ομοίως, για τα άτομα στο τριτημόριο υψηλού BSA, οι τιμές C_{trough} ήταν ίδιες για τα σχήματα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης. Για τα άτομα στα τριτημόρια μεσαίου και χαμηλού BSA, οι μέσες τιμές C_{trough} μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν περίπου 12% και 26% χαμηλότερες συγκριτικά με το σχήμα υποδόριας χορήγησης.

Εκτός από την εξάρτηση από το μέγεθος του σώματος, η χρονοεξαρτώμενη κάθαρση ήταν υψηλότερη σε άτομα με υψηλότερο μέγεθος όγκου κατά την έναρξη, το οποίο είναι συνεπές με τη διαμεσολαβούμενη από τον στόχο αποβολή. Η υψηλότερη χρονοεξαρτώμενη κάθαρση σε άτομα με υψηλότερο φορτίο νόσου θα οδηγούσε σε χαμηλότερη αρχική έκθεση και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα που θα χρειαζόταν για την επίτευξη της ίδιας έκθεσης όπως σε άτομα με χαμηλότερο φορτίο νόσου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το rituximab έχει δειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ειδικό για το αντιγόνο CD20 των Β κυττάρων. Σε μελέτες τοξικότητας σε πθήκους cynomolgus δεν παρατηρήθηκε καμία άλλη επίδραση, εκτός από την αναμενόμενη φαρμακολογική μείωση των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο λεμφικό ιστό.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της ανάπτυξης σε πθήκους cynomolgus σε δόσεις μέχρι και 100 mg/kg (θεραπεία στις ημέρες 20-50 της κύησης) και δεν αποκάλυψαν καμία ένδειξη τοξικότητας για το έμβryo λόγω του rituximab. Ωστόσο, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη φαρμακολογική μείωση των Β κυττάρων στα λεμφοειδή όργανα των εμβρύων, η οποία επέμεινε στη μεταγεννητική περίοδο

και συνοδεύτηκε από μείωση των επιπέδων της IgG των αντίστοιχων νεογέννητων ζώων. Ο αριθμός των B κυττάρων επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές στα συγκεκριμένα ζώα μέσα σε 6 μήνες από τη γέννησή τους και δεν επέδρασε αρνητικά στην αντίδραση στην ανοσοποίηση.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι καθιερωμένοι έλεγχοι για να διερευνηθεί η μεταλλαξιγένεση, καθώς οι έλεγχοι αυτού του είδους δεν αφορούν το συγκεκριμένο μόριο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για να θεμελιωθεί το δυναμικό καρκινογένεσης του rituximab. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του rituximab ή της rHuPH20 στη γονιμότητα. Σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus, δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα πιθήκων αρσενικού ή θηλυκού γένους. Επιπλέον, δεν έχουν καταδειχθεί επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος σε σχέση με την rHuPH20.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμους, η rHuPH20 προκάλεσε μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και απώλεια εμφυτεύσεων σε συστηματικές εκθέσεις επαρκώς πάνω από τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης των ανθρώπων.

Δεν υπάρχουν στοιχεία δυσμορφογένεσης (δηλ. τερατογένεσης) λόγω της συστηματικής έκθεσης στην rHuPH20.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

L-μεθεινίνη

Πολυσορβικό 80

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera και το υλικό της σύριγγας από πολυπροπυλένιο ή πολυανθρακικό ή τις βελόνες ένεσης και μεταφοράς από ανοξείδωτο ατσάλι και τα κωνικά πάματα Luer πολυαιθυλενίου.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

30 μήνες

Μετά από το πρώτο άνοιγμα

Από τη στιγμή που θα μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, το διάλυμα του σκευάσματος για υποδόρια χορήγηση MabThera είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C και στη συνέχεια για 8 ώρες στους 30°C σε διάχυτο φως.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η παρασκευή του θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Πριν από τη χρήση, το χρονικό διάστημα και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη διάρκεια της χρήσης, αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πάμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και μπλε πλαστικό αποσπώμενο δίσκο, το οποίο περιέχει 1600 mg/13,4 mL rituximab.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το MabThera διατίθεται σε στείρα, ελεύθερα συντηρητικών και πυρετογόνων, φιαλίδια μίας χρήσης. Ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο περιλαμβάνεται επί των φιαλιδίων, το οποίο καθορίζει την περιεκτικότητα, την οδό χορήγησης και την ένδειξη. Αυτό το αυτοκόλλητο θα πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο και να επικολλάται στη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία αναφορικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και των άλλων αιχμηρών αντικειμένων ιατρικής χρήσης:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες ποτέ δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμο περιέκτη ανθεκτικό στις διατρήσεις).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Ιουνίου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Ιουνίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Μη ογκολογικές ενδείξεις

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι όλοι οι ιατροί, οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το MabThera έχουν λάβει τα ακόλουθα:

Πληροφορίες του προϊόντος
Πληροφορίες για τον Ιατρό
Πληροφορίες για τον Ασθενή
Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Οι Πληροφορίες για τον Ιατρό σχετικά με το MabThera θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Την αναγκαιότητα για στενή παρακολούθηση κατά τη χορήγηση σε περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα ανάνηψης.
- Την αναγκαιότητα εξέτασης του ασθενούς για λοιμώξεις, ανοσοκαταστολή, προηγούμενη/τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή, η οποία επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και για πρόσφατο ιστορικό εμβολιασμού ή για προγραμματισμένο εμβολιασμό, πριν από τη θεραπεία με MabThera
- Την αναγκαιότητα παρακολούθησης των ασθενών για λοιμώξεις, ιδιαίτερα για PML, κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με MabThera
- Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο για PML, την αναγκαιότητα για έγκαιρη διάγνωση της PML και τα κατάλληλα μέτρα για τη διάγνωση της PML
- Την αναγκαιότητα να συμβουλευθούν τους ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων και PML, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων που θα πρέπει να αναγνωρίζουν και την αναγκαιότητα να επικοινωνήσουν άμεσα με τον γιατρό τους, σε περίπτωση που παρουσιάσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα.
- Την αναγκαιότητα να παρέχουν στους ασθενείς την Κάρτα προειδοποίησης Ασθενούς σε κάθε έγχυση

Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή σχετικά με το MabThera θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων και PML
- Πληροφορίες σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των λοιμώξεων, ειδικά της PML, καθώς και την αναγκαιότητα να επικοινωνήσουν αμέσως με τον ιατρό τους σε περίπτωση που παρουσιάσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα
- Την αναγκαιότητα ενημέρωσης του συντρόφου τους ή του κηδεμόνα τους
- Πληροφορίες σχετικά με την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς για το MabThera σε μη ογκολογικές ενδείξεις θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Την αναγκαιότητα να φέρουν την κάρτα ανά πάσα στιγμή και να δείχνουν την κάρτα σε όλους τους επαγγελματίες της υγείας

- Προειδοποίηση για τον κίνδυνο των λοιμώξεων και της PML, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων
- Την αναγκαιότητα των ασθενών να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα

Οι Πληροφορίες για τον Ιατρό, οι Πληροφορίες για τον Ασθενή και η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς πρέπει να συμφωνηθούν με τις αρμόδιες εθνικές αρχές πριν από τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού.

Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης:

Θα δοθεί σε όλους τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης οι οποίοι χορηγούν το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera ένα Εκπαιδευτικό Υλικό («βήμα προς βήμα οδηγός» και «κάρτα σύγκρισης») προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μη εγκεκριμένης χρήσης και λάθους στην οδό χορήγησης.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του Mabthera στην υποομάδα των ασθενών με εγκατεστημένη PV, καθώς και για να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην εξέλιξη της νόσου, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει την πρωταρχική μελέτη και την τελική αναφορά της τρέχουσας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 3 (PEMPHIX WA29330).	έως Q4 2019 (πρωτογενές CSR) έως Q4 2020 (τελικό CSR)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 10 mg/mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό νάτριο, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει νάτριο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
100 mg / 10 mL
2 φιαλίδια των 10 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Rituximab

Ενδοφλέβια έγχυση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Φιαλίδιο των 10 mL (10 mg/mL)

100 mg / 10 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 10 mg/mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό νάτριο, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει νάτριο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
500 mg / 50 mL
1 φιαλίδιο των 50 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Rituximab

Ενδοφλέβια έγχυση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Φιαλίδιο των 50 mL (10 mg/mL)

500 mg / 50 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΜΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

<p><u>Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς για το MabThera για ασθενείς με μη ογκολογικές ασθένειες</u></p> <p>Γιατί μου έχει δοθεί η συγκεκριμένη κάρτα; Το συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να σας κάνει περισσότερο ευάλωτο στις λοιμώξεις. Αυτή η κάρτα σας ενημερώνει για τα εξής:</p> <ul style="list-style-type: none">• Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MabThera• Ποια είναι τα σημεία της λοίμωξης• Τι θα πρέπει να κάνετε εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχει προσβληθεί από λοίμωξη. <p>Περιλαμβάνει, επίσης, το ονοματεπώνυμό σας και το ονοματεπώνυμο και το τηλέφωνο του γιατρού σας στο οπισθόφυλλο.</p> <p>Τι θα πρέπει να κάνω με αυτή την κάρτα;</p> <ul style="list-style-type: none">• Να έχετε συνεχώς μαζί σας αυτή την κάρτα – για παράδειγμα στο πορτοφόλι ή την τσάντα σας• Δείξτε αυτή την κάρτα σε όλους τους γιατρούς, νοσηλευτές ή οδοντιάτρους που θα επισκεφτείτε – όχι μόνο στον ειδικό ιατρό που σας συνταγογραφεί το MabThera. <p>Κρατήστε αυτή την κάρτα για 2 χρόνια μετά από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες αρκετούς μήνες μετά από τη χορήγηση της θεραπείας.</p> <p>Πότε δεν θα πρέπει να λάβω το MabThera;</p> <p>Μην πάρετε το MabThera εάν έχετε ενεργή λοίμωξη ή σοβαρό πρόβλημα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα</p> <p>Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν λαμβάνετε ή έχετε λάβει πρόσφατα φάρμακα, τα οποία ενδέχεται</p>	<p>Τι άλλο θα πρέπει να γνωρίζω;</p> <p>Σπάνια, το MabThera μπορεί να προκαλέσει μία σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία ονομάζεται «Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια» ή ΠΠΛ. Μπορεί να είναι θανατηφόρος.</p> <ul style="list-style-type: none">• Στα σημεία της ΠΠΛ περιλαμβάνονται τα εξής:<ul style="list-style-type: none">- Σύγχυση, απώλεια της μνήμης ή προβλήματα στη σκέψη- Απώλεια ισορροπίας ή αλλαγή στον τρόπο βάδισης ή ομιλίας- Μειωμένη δύναμη ή αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας- Θολή όραση ή απώλεια της όρασης. <p>Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Θα πρέπει να τους ενημερώσετε για τη θεραπεία με το MabThera.</p> <p>Από πού μπορώ να πάρω περισσότερες πληροφορίες;</p> <p>Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης του MabThera πριν από τη χορήγηση.</p> <p>Ημερομηνία έναρξης της θεραπείας και λεπτομέρειες επικοινωνίας</p> <p>Ημερομηνία πιο πρόσφατης έγχυσης: _____</p> <p>Ημερομηνία πρώτης έγχυσης: _____</p> <p>Όνοματεπώνυμο ασθενούς: _____</p> <p>Όνοματεπώνυμο γιατρού: _____</p> <p>Πληροφορίες γιατρού: _____</p> <p>Διασφαλίστε ότι θα έχετε μαζί σας έναν κατάλογο όλων των φαρμάκων που παίρνετε, όταν θα δείτε έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.</p> <p>Παρακαλείστε να συζητήσετε με το γιατρό ή</p>
--	--

<p>να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Σε αυτά περιλαμβάνεται η χημειοθεραπεία.</p> <p>Ποια είναι τα σημεία της λοίμωξης;</p> <p>Αναζητήστε τα ακόλουθα πιθανά σημεία λοίμωξης:</p> <ul style="list-style-type: none">• Πυρετός ή βήχας συνεχώς• Απώλεια βάρους• Πόνος χωρίς αυτοτραυματισμό• Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή νωθρότητας. <p>Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.</p> <p>Θα πρέπει επίσης να τους ενημερώσετε για τη θεραπεία με το MabThera.</p>	<p>το νοσοκόμο σας εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τις πληροφορίες αυτής της κάρτας.</p>
---	---

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

Rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7 mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανασυνδρασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

L-μεθειονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1400 mg/11,7 mL

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

Rituximab

υποδόριο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1400 mg/11,7 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πληροφορίες που θα αναγράφονται στο Αφαιρούμενο αυτοκόλλητο

Lot

MabThera 1400 mg

Rituximab

1400 mg/11,7 mL

SC για Μη-Hodgkin Λέμφωμα

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

Rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

L-μεθειονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1600 mg/13,4 mL

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

Rituximab

υποδόριο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1600 mg/13,4 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πληροφορίες που θα αναγράφονται στο Αφαιρούμενο αυτοκόλλητο

Lot

MabThera 1600 mg

Rituximab

1600 mg/13,4 mL

SC για Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ριτουξιμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το MabThera
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το MabThera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το MabThera

Το MabThera περιέχει τη δραστική ουσία «ριτουξιμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Δεσμεύεται στην επιφάνεια ενός τύπου λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται «B-λεμφοκύτταρα». Όταν η ριτουξιμάμπη δεσμεύεται στην επιφάνεια αυτού του κυττάρου, προκαλεί το θάνατό του.

Ποια είναι η χρήση του MabThera

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μερικών διαφορετικών καταστάσεων σε ενήλικες. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει το MabThera για τη θεραπεία των:

α) Μη-Hodgkin λέμφωμα

Πρόκειται για μία ασθένεια του λεμφικού ιστού (τμήματος του ανοσοποιητικού συστήματος), η οποία προσβάλλει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται B-λεμφοκύτταρα. Το MabThera μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «χημειοθεραπεία».

Στους ασθενείς, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, το MabThera μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης επί 2 χρόνια μετά από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας.

β) Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι η πιο συχνή μορφή λευχαιμίας σε ενήλικες. Η ΧΛΛ επηρεάζει ένα συγκεκριμένο λεμφοκύτταρο, το Β κύτταρο, το οποίο προέρχεται από το μυελό των οστών και αναπτύσσεται στους λεμφαδένες. Οι ασθενείς με ΧΛΛ έχουν πολλά μη φυσιολογικά λεμφοκύτταρα, τα οποία συγκεντρώνονται κυρίως στο μυελό των οστών και το αίμα. Ο πολλαπλασιασμός αυτών των μη φυσιολογικών B-λεμφοκυττάρων είναι η αιτία των συμπτωμάτων που έχετε. Το MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία καταστρέφει αυτά τα κύτταρα, τα οποία σταδιακά απομακρύνονται από το σώμα με βιολογικές διαδικασίες.

γ) Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία νόσος των αρθρώσεων. Τα B-λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην αιτία κάποιων από τα συμπτώματα που έχετε. Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ανθρώπους που έχουν ήδη δοκιμάσει άλλα φάρμακα, αλλά είτε τα άλλα φάρμακα έχουν

ήδη σταματήσει να είναι αποτελεσματικά, ή δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Το MabThera συνήθως λαμβάνεται μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Το MabThera έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Οι καλύτερες ανταποκρίσεις του MabThera παρατηρήθηκαν σε εκείνους που έχουν θετική εξέταση αίματος στο ρευματοειδή παράγοντα (RF) και/ή τα αντισώματα έναντι των κυκλικών κιτρουλινωμένων πεπτιδίων (anti-CCP). Και οι δύο εξετάσεις είναι συνήθως θετικές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βοηθούν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.

δ) Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (παιλιότερα ονομαζόταν κοκκιωμάτωση Wegener) ή της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας, και λαμβάνεται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα είναι δύο μορφές φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων που προσβάλλουν κυρίως τους πνεύμονες και τους νεφρούς, αλλά μπορεί να προσβάλλουν και άλλα όργανα. Τα Β λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην πρόκληση αυτών των παθήσεων.

ε) Κοινή πέμφιγα

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή κοινή πέμφιγα. Η κοινή πέμφιγα είναι μια αυτοάνοση κατάσταση που προκαλεί επώδυνες φλύκταινες στο δέρμα και στην επιφάνεια του στόματος, της μύτης, του λαιμού και των γεννητικών οργάνων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το MabThera

Μην πάρετε το MabThera

- εάν είστε αλλεργικός/ή στη ριτουξιμάμπη, σε άλλες πρωτεΐνες παρόμοιες με τη ριτουξιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη αυτή τη στιγμή
- εάν έχετε αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα.
- εάν έχετε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιοπάθεια και έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα.

Μην πάρετε το MabThera, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera εάν:

- είχατε ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις, το MabThera θα μπορούσε να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς, με ιστορικό λοίμωξης από ηπατίτιδα Β θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία της συγκεκριμένης λοίμωξης.
- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (δηλ. στηθάγχη, αίσθημα παλμών ή καρδιακή ανεπάρκεια) ή αναπνευστικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera. Ο γιατρός σας πιθανόν να το λάβει σοβαρά υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Εάν έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωματώση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα ενημερώστε επίσης το γιατρό σας

- εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μία λοίμωξη, ακόμη και μία ήπια όπως το κοινό κρυολόγημα. Τα κύτταρα τα οποία επηρεάζονται από το MabThera βοηθούν να καταπολεμηθεί η λοίμωξη και θα πρέπει να περιμένετε μέχρι να περάσει η λοίμωξη πριν σας δοθεί MabThera. Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε πολλές λοιμώξεις στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρές λοιμώξεις.
- εάν νομίζετε ότι μπορεί να χρειαστείτε εμβόλια στο κοντινό μέλλον, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων που χρειάζονται για να ταξιδέψετε σε άλλες χώρες. Μερικά εμβόλια δεν πρέπει να δίνονται ταυτόχρονα με το MabThera ή κατά τους μήνες μετά τη λήψη του MabThera. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν θα πρέπει να κάνετε κάποια εμβόλια πριν λάβετε το MabThera.

Παιδιά και έφηβοι

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, εάν εσείς ή το παιδί σας είναι κάτω των 18 ετών. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του MabThera σε παιδιά και άτομα νεαρής ηλικίας.

Άλλα φάρμακα και MabThera

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το MabThera μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του MabThera.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση. Μπορεί να σας ζητηθεί να μην πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μείωση της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια της λήψης MabThera
- εάν είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του MabThera. Πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό και για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera.

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το MabThera. Επίσης, μην θηλάζετε για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera. Αυτό πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το MabThera επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το MabThera περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,3 mmol (ή 52,6 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 mL και 11,5 mmol (ή 263,2 mg) ανά φιαλίδιο των 50 mL. Αυτό να το λαμβάνετε υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο.

3. Πώς να πάρετε το MabThera

Τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση της θεραπείας αυτού του είδους. Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου. Αυτό θα συμβεί για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση).

Χορηγούμενα φάρμακα πριν από κάθε χορήγηση του MabThera

Πριν από τη χορήγηση του MabThera, θα σας δοθούν άλλα φάρμακα (προληπτική φαρμακευτική αγωγή) για την πρόληψη ή μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πόση και πόσο συχνά θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας

α) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για Μη-Hodgkin Λέμφωμα

- *Αν ακολουθείτε αγωγή μόνο με MabThera*
Το MabThera θα σας χορηγείται μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Η επανάληψη θεραπευτικών κύκλων με MabThera είναι πιθανή.
- *Αν ακολουθείτε αγωγή με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*
Το MabThera θα σας χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία σας. Η χορήγηση συνήθως γίνεται κάθε 3 εβδομάδες για έως και 8 φορές.
- Εάν ανταποκρίνεστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγείται MabThera ως θεραπεία συντήρησης κάθε 2 ή 3 μήνες για δύο χρόνια. Ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο φάρμακο.

β) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Όταν υποβάλλεστε σε αγωγή με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα λάβετε εγχύσεις MabThera την ημέρα 0 του κύκλου 1 μετά την ημέρα 1 κάθε κύκλου για 6 κύκλους συνολικά. Κάθε κύκλος έχει διάρκεια 28 ημέρες. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά την έγχυση του MabThera. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να λάβετε ταυτόχρονα υποστηρικτική θεραπεία.

γ) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα

Κάθε κύκλος αγωγής περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές εγχύσεις που χορηγούνται σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Η επανάληψη θεραπευτικών κύκλων με MabThera είναι πιθανή. Ανάλογα με τα σημεία και συμπτώματα της νόσου σας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να λάβετε περισσότερο MabThera. Αυτό μπορεί να είναι και μήνες μετά.

δ) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Η θεραπεία με MabThera χρησιμοποιεί τέσσερις ξεχωριστές εγχύσεις που δίνονται σε εβδομαδιαία διαστήματα. Τα κορτικοστεροειδή συνήθως χορηγούνται με ένεση πριν από την έναρξη της θεραπείας με MabThera. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών από το στόμα μπορεί να ξεκινήσει ανά πάσα στιγμή από το γιατρό σας για τη θεραπεία της πάθησής σας.

Εάν ανταποκρίνεστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το MabThera ως θεραπεία συντήρησης. Αυτό θα χορηγείται ως 2 ξεχωριστές εγχύσεις, οι οποίες χορηγούνται με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, ακολουθούμενες από 1 έγχυση κάθε 6 μήνες, για τουλάχιστον 2 χρόνια. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας θεραπεύσει για μεγαλύτερο διάστημα με MabThera (έως 5 έτη), ανάλογα με τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

ε) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοινή πέμφιγα

Κάθε κύκλος αγωγής περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές εγχύσεις που χορηγούνται σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Εάν ανταποκριθείτε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το MabThera ως θεραπεία συντήρησης. Αυτό θα χορηγηθεί 1 έτος και 18 μήνες μετά την αρχική θεραπεία και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες, όπως κρίνεται αναγκαίο ή ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες αλλά ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Σπανίως ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις μπορεί να αποβούν θανατηφόρες.

Αντιδράσεις έγχυσης

Κατά τη διάρκεια ή μέσα στις 24 πρώτες ώρες της έγχυσης, μπορεί να παρουσιάσετε πυρετό, ανατριχίλα και ρίγη. Λιγότερο συχνά, μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πόνο στο σημείο έγχυσης, φλύκταινες, φαγούρα, αδυναμία (ναυτία), κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολίες στην αναπνοή, αυξημένη αρτηριακή πίεση, συριγμό, δυσφορία στο λαιμό, πρήξιμο στη γλώσσα ή το λαιμό, φαγούρα στη μύτη ή ρινική καταρροή, έμετο, έξαψη ή αίσθημα παλμών, καρδιακή προσβολή ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Αν έχετε καρδιολογικά προβλήματα ή στηθάγχη, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να επιδεινωθούν. **Ενημερώστε αμέσως το άτομο που σας χορηγεί την έγχυση, αν αναπτύξετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, αφού μπορεί η έγχυση να πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί.** Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον θεραπεία όπως ένα αντισταμινικό ή παρακεταμόλη. Όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν ή βελτιωθούν, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Οι αντιδράσεις αυτές είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν μετά τη δεύτερη έγχυση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το MabThera, εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρές.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης που συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, πόνο με αίσθημα καύσου κατά την ενούρηση ή αίσθημα αδυναμίας ή γενικότερης αδιαθεσίας
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει προβεί θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera μπορεί να είστε περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις. Συχνά αυτές είναι κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά πνευμονίας ή λοιμώξεων του ουροποιητικού. Αυτά αναφέρονται παρακάτω στις «Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες».

Εάν λαμβάνετε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα, θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάτε αυτή την Κάρτα Προειδοποίησης και να τη δείχνετε στο σύντροφό σας ή σε εκείνον που σας παρέχει φροντίδα.

Δερματικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

α) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για μη-Hodgkin Λέμφωμα ή χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις ή ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, με ή χωρίς πυρετό ή αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια»
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- σημάδια φαλάκρας στο κεφάλι, ρίγη, πονοκέφαλος
- χαμηλότερο επίπεδο ανοσίας - λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων, τα οποία ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» (IgG) στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην προστασία κατά της λοίμωξης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), πνευμονία, έρπης ζωστήρας, κρυολόγημα, λοιμώξεις του βρογχικού σωλήνα, μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αγνώστου προέλευσης, ρινοκολπική φλεγμονή, ηπατίτιδα Β
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός όλων των αιμοσφαιρίων
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, απώλεια βάρους, οίδημα στο πρόσωπο και το σώμα, υψηλά επίπεδα του ενζύμου «LDH» στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος – όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα, αίσθημα καύσου, φαγούρα, μειωμένη αίσθηση αφής
- αίσθημα ανησυχίας, δυσκολία στον ύπνο
- υπερβολική ερυθρότητα στο πρόσωπο και σε άλλες περιοχές του δέρματος ως συνέπεια της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων
- αίσθημα ζάλης ή άγχους
- αυξημένη παραγωγή δακρύων, προβλήματα στον δακρυϊκό πόρο, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- ήχος κουνουίσματος στο αυτί, πόνος στο αυτί
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι η καρδιακή προσβολή, ο ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ειδικά σε όρθια θέση)
- σύσφιξη των μυών στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί συριγμό (βρογχόσπασμο), φλεγμονή, ερεθισμό των πνευμόνων, του φάρυγγα ή των ρινικών κόλπων, δύσπνοια, καταρροή
- αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι, ερεθισμός ή έλκη στον φάρυγγα και στο στόμα, προβλήματα στην κατάποση, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
- διαταραχές πρόσληψης τροφής, ανεπαρκής σίτιση, η οποία οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους
- κνίδωση, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκά προβλήματα - όπως είναι οι σφιγμένοι μύες, ο πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες, η οσφυαλγία και η αυχεναλγία
- γενική δυσφορία ή αίσθημα αδιαθεσίας ή κόπωσης, τρέμουλο, σημεία γρίπης
- πολυοργανική ανεπάρκεια.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- προβλήματα στην πήξη του αίματος, μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων και αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων (απλαστική αιμολυτική αναιμία), πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- κακή διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε συνηθισμένες δραστηριότητες, νευρικότητα
- προβλήματα στη γεύση - όπως είναι οι μεταβολές της γεύσης ορισμένων τροφών
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ή ο πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- άσθμα, πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου καταλήγει στα όργανα του σώματος
- οίδημα του στομάχου.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- προσωρινή αύξηση στον αριθμό ορισμένων τύπων αντισωμάτων στο αίμα (ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες - IgM), χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων
- νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια, παράλυση του προσώπου
- καρδιακή ανεπάρκεια
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε δερματικά συμπτώματα
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- βλάβη στο εντερικό τοίχωμα (διάτρηση)
- σοβαρά δερματικά προβλήματα, τα οποία προκαλούν φουσκάλες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.
- νεφρική ανεπάρκεια
- σοβαρή απώλεια της όρασης

Μη γνωστές (δεν είναι γνωστό πόσο συχνά εμφανίζονται οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, η οποία δεν εμφανίζεται άμεσα
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ακριβώς μετά από την έγχυση – αυτό μπορεί να αναστραφεί, αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρο σε σπάνιες περιπτώσεις
- απώλεια της ακοής, απώλεια των άλλων αισθήσεων.

β) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Λοιμώξεις όπως πνευμονία (βακτηριακές)
- Πόνος κατά την ούρηση (ουρολοίμωξη)
- Αλλεργικές αντιδράσεις που είναι πιθανόν να συμβούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να συμβούν μέχρι και 24 ώρες μετά την έγχυση
- Μεταβολές στην πίεση, ναυτία, εξάνθημα, πυρετός, αίσθημα φαγούρας, καταρροή και φτέρνισμα, τρέμουλο, ταχυκαρδία και αίσθημα κόπωσης
- Πονοκέφαλος
- Αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργεί ο γιατρός σας. Αυτές περιλαμβάνουν μείωση της τιμής κάποιων συγκεκριμένων πρωτεϊνών στο αίμα (ανοσοσφαιρίνες) που βοηθούν στην προστασία ενάντια στη μόλυνση.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Λοιμώξεις όπως φλεγμονή του βρογχικού σωλήνα (βρογχίτιδα)
- Αίσθημα πληρότητας ή παλμικός πόνος στη μύτη, τα μάγουλα και τα μάτια (ιγμορίτιδα), πόνος στην κοιλιά, έμετος και διάρροια, αναπνευστικά προβλήματα
- Λοίμωξη ποδιού από μύκητες (πόδι αθλητή)
- Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα
- Μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα ή κάψιμο, ισχιαλγία, ημικρανία, ζάλη
- Απώλεια μαλλιών
- Άγχος, κατάθλιψη
- Δυσπεψία, διάρροια, παλινδρόμηση οξέος, ερεθισμός και / ή εξέλκωση του φάρυγγα και του στόματος
- Πόνος στην κοιλιά, την πλάτη, τους μύς και / ή τις αρθρώσεις

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Περίσσεια κατακράτησης υγρών στο πρόσωπο και το σώμα
- Φλεγμονή, ερεθισμός και / ή αίσθημα σύσφιγξης στους πνεύμονες και στο λαιμό, βήχας

- Αντιδράσεις του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, της φαγούρας και του εξανθήματος
- Αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του προσώπου και της γλώσσας, κατάρρευση

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- Ένα σύνολο συμπτωμάτων που εκδηλώνονται εντός λίγων εβδομάδων από μία έγχυση MabThera συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων όπως εξάνθημα, κνησμός, πόνος στις αρθρώσεις, διογκωμένοι λεμφαδένες και πυρετός
- Σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στο MabThera και έχουν σπανίως αναφερθεί περιλαμβάνουν μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα (ουδετερόφιλα), που βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές (παρακαλείσθε να δείτε πληροφορίες σχετικά με **Λοιμώξεις** σε αυτή την παράγραφο).

γ) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις, όπως αναπνευστικές λοιμώξεις, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (πόνος κατά την ούρηση), κρυολογήματα και λοιμώξεις από έρπητα
- αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυση
- διάρροια
- βήχας ή δυσκολία στην αναπνοή
- αιμορραγία από τη μύτη
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- πόνος στις αρθρώσεις ή οσφυαλγία
- μυϊκοί σπασμοί ή τρόμος
- αίσθημα ζάλης
- τρόμος (τρέμουλο, συνήθως στα χέρια)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- οίδημα των χεριών ή των αστραγάλων

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- δυσπεψία
- δυσκοιλιότητα
- δερματικά εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένων της ακμής ή κηλίδων
- έξαψη ή ερυθρότητα του δέρματος
- πυρετός
- βουλωμένη μύτη ή ρινική καταρροή
- σφιχτοί ή επώδυνοι μύες
- πόνος στους μύς ή στα χέρια ή τα πόδια
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- αύξηση της ποσότητας του καλίου στο αίμα
- αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό ή ταχύτερος καρδιακός ρυθμός από το φυσιολογικό

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.
- επανεμφάνιση προηγούμενης λοίμωξης Ηπατίτιδας Β

δ) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοινή πέμφιγα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυση
- μακροχρόνια κατάθλιψη
- απώλεια μαλλιών

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις, όπως λοιμώξεις από έρπητα και λοιμώξεις των οφθαλμών
- διαταραχές της διάθεσης, όπως ευερεθιστότητα και κατάθλιψη
- διαταραχές του δέρματος, όπως φαγούρα, κνίδωση και καλοήθεις όγκοι
- αίσθημα κόπωσης ή ζάλης
- πυρετός
- πονοκέφαλος
- πόνος στην κοιλιά
- πόνος στους μυς
- η καρδιά να χτυπάει ταχύτερα από το κανονικό

Το MabThera μπορεί επίσης να προκαλέσει αλλαγές στους εργαστηριακούς ελέγχους που πραγματοποιεί ο γιατρός σας.

Εάν λαμβάνετε MabThera μαζί με άλλα φάρμακα, μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως εμφανίσετε μπορεί να οφείλονται στα άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά από ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στο ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MabThera

- Η δραστική ουσία του MabThera είναι το rituximab.
Το φιαλίδιο των 10mL περιέχει 100 mg rituximab (10 mg/mL).
Το φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 500 mg rituximab (10 mg/mL)
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του MabThera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MabThera είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, το οποίο διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Φιαλίδιο των 10 mL – Συσκευασία των 2 φιαλιδίων

Φιαλίδιο των 50 mL – Συσκευασία του 1 φιαλιδίου

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 - 23 446 800

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

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 7039831

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση ριτουξιμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MabThera
3. Πώς να πάρετε το MabThera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1 Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το MabThera

Το MabThera περιέχει τη δραστική ουσία «ριτουξιμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Δεσμεύεται στην επιφάνεια ενός τύπου λευκοκυττάρων, των Β-λεμφοκυττάρων. Όταν η ριτουξιμάμπη δεσμεύεται στην επιφάνεια αυτού του κυττάρου, προκαλεί το θάνατό του.

Το MabThera είναι διαθέσιμο ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται στάγδην (σταγόνα-σταγόνα) (ονομάζεται MabThera 100 mg ή MabThera 500 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) και ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (ονομάζεται MabThera 1400 mg ή MabThera 1600 mg, διάλυμα για υποδόρια ένεση).

Ποια είναι η χρήση του MabThera

Το MabThera 1400 mg χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη-Hodgkin λεμφώματος σε ενήλικες.

- Πρόκειται για μία ασθένεια του λεμφικού ιστού (τιμήματος του ανοσοποιητικού συστήματος), η οποία προσβάλλει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα.

Το MabThera 1400 mg μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «χημειοθεραπεία».

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στη συνέχεια, θα σας χορηγείται MabThera ως ένεση κάτω από το δέρμα σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

Στους ασθενείς, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, το MabThera μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης επί 2 χρόνια, μετά από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας.

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MabThera

Μην πάρετε το MabThera:

- εάν είστε αλλεργικός/ή στη ριτουξιμάμπη ή σε άλλες πρωτεΐνες παρόμοιες με τη ριτουξιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε αλλεργικός/ή στην υαλουρονιδάση (ένα ένζυμο, το οποίο βοηθά στην αύξηση της απορρόφησης της ενιόμενης δραστικής ουσίας)
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη
- εάν έχετε αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα.

Μην πάρετε το MabThera, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera εάν:

- είχατε ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις, το MabThera μπορούσε να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς, με ιστορικό λοίμωξης από ηπατίτιδα Β θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία της συγκεκριμένης λοίμωξης.
- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (δηλ. στηθάγχη, αίσθημα παλμών ή καρδιακή ανεπάρκεια) ή αναπνευστικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera. Ο γιατρός σας πιθανόν να το λάβει σοβαρά υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Παιδιά και έφηβοι

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, εάν εσείς ή το παιδί σας είναι κάτω των 18 ετών. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του MabThera σε παιδιά και άτομα νεαρής ηλικίας.

Άλλα φάρμακα και MabThera

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το MabThera μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του MabThera.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση. Μπορεί να σας ζητηθεί να μην πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μείωση της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια της λήψης MabThera
- εάν είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Κόση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του MabThera. Πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό και για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το MabThera. Επίσης, μη θηλάζετε για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera. Αυτό πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το MabThera επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Νάτριο

Το MabThera 1400 mg περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

3 Πώς να πάρετε το MabThera

Τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση της θεραπείας αυτού του είδους. Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου. Αυτό θα συμβεί για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στη συνέχεια, το MabThera θα χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση) σε χρόνο περίπου 5 λεπτών. Υπάρχει ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο επί του γυάλινου φιαλιδίου, το οποίο προσδιορίζει το φάρμακο. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα τοποθετήσει το αυτοκόλλητο επάνω στη σύριγγα πριν από την ένεση.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

Όταν ενίεται κάτω από το δέρμα σας, χορηγείται στην περιοχή του στομάχου, όχι σε άλλα σημεία του σώματος και όχι σε περιοχές του στομάχου όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή όπου υπάρχουν ελιές ή ουλές.

Χορηγούμενα φάρμακα πριν από κάθε χορήγηση του MabThera

Πριν από τη χορήγηση του MabThera, θα σας δοθούν άλλα φάρμακα (προληπτική φαρμακευτική αγωγή) για την πρόληψη ή μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πόση και πόσο συχνά θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας

- Το MabThera θα σας χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία σας. Συνήθως χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες έως και 8 φορές.
- Εάν ανταποκρίνεστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγείται MabThera ως θεραπεία συντήρησης κάθε 2 ή 3 μήνες για δύο χρόνια.
Ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες αλλά ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Σπανίως ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποβούν θανατηφόρες.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης του φαρμάκου

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ορισμένες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη θέση της ένεσης του MabThera. Σε αυτές περιλαμβάνονται: άλγος, οίδημα, εκχύμωση, αιμορραγία, ερυθρότητα του δέρματος, κνησμός και εξάνθημα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να σταματήσει τη θεραπεία σας, εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρές.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης που συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, πόνο με αίσθημα καύσου κατά την ενούρηση ή αίσθημα αδυναμίας ή γενικότερης αδιαθεσίας
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει προβεί θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera μπορεί να είστε περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις. Συχνά αυτές είναι κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά πνευμονίας ή λοιμώξεων του ουροποιητικού. Αυτά αναφέρονται παρακάτω στις «Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες»

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις ή ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με ή χωρίς πυρετό ή αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια»
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- σημάδια φαλάκρας στο κεφάλι, ρίγη, πονοκέφαλος
- χαμηλότερο επίπεδο ανοσίας - λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων, τα οποία ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» (IgG) στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην προστασία κατά της λοίμωξης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), πνευμονία, έρπης ζωστήρας, κρυολόγημα, λοιμώξεις του βρογχικού σωλήνα, μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αγνώστου προέλευσης, ρινοκολπική φλεγμονή, ηπατίτιδα Β
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός όλων των αιμοσφαιρίων
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία),
- υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, απώλεια βάρους, οίδημα στο πρόσωπο και το σώμα, υψηλά επίπεδα του ενζύμου «LDH» στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος - όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα, αίσθημα καύσου, φαγούρα, μειωμένη αίσθηση αφής
- αίσθημα ανησυχίας, δυσκολία στον ύπνο
- υπερβολική ερυθρότητα στο πρόσωπο και σε άλλες περιοχές του δέρματος ως συνέπεια της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων
- αίσθημα ζάλης ή άγχους
- αυξημένη παραγωγή δακρύων, προβλήματα στον δακρυϊκό πόρο, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- ήχος κουδουνίσματος στο αυτί, πόνος στο αυτί
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι η καρδιακή προσβολή, ο ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ειδικά σε όρθια θέση)

- σύσφιξη των μυών στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί συριγμό (βρογχόσπασμο), φλεγμονή, ερεθισμό των πνευμόνων, του φάρυγγα ή των ρινικών κόλπων, δύσπνοια, καταρροή
- αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι, ερεθισμός ή έλκη στον φάρυγγα και στο στόμα, προβλήματα στην κατάποση, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
- διαταραχές πρόσληψης τροφής, ανεπαρκής σίτιση, η οποία οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους
- κνίδωση, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκά προβλήματα - όπως είναι οι σφιγμένοι μύες, ο πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες, η οσφυαλγία και η αυχεναλγία
- πόνος από όγκο
- γενική δυσφορία ή αίσθημα αδιαθεσίας ή κόπωσης, τρέμουλο, σημεία γρίπτης
- πολυοργανική ανεπάρκεια.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- προβλήματα στην πήξη του αίματος, μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων και αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων (απλαστική αιμολυτική αναιμία), πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- κακή διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε συνηθισμένες δραστηριότητες, νευρικότητα
- προβλήματα στη γεύση - όπως είναι οι μεταβολές της γεύσης ορισμένων τροφών
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ή ο πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- άσθμα, πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου καταλήγει στα όργανα του σώματος
- οίδημα του στομάχου.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- προσωρινή αύξηση στον αριθμό ορισμένων τύπων αντισωμάτων στο αίμα (ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες - IgM), χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων
- νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια, παράλυση του προσώπου
- καρδιακή ανεπάρκεια
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε δερματικά συμπτώματα
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- βλάβη στο εντερικό τοίχωμα (διάτρηση)
- σοβαρά δερματικά προβλήματα, τα οποία προκαλούν φουσκάλες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή
- νεφρική ανεπάρκεια
- Σοβαρή απώλεια όρασης (σημείο εγκεφαλικής νευρικής βλάβης).

Μη γνωστές (δεν είναι γνωστό πόσο συχνά εμφανίζονται οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, η οποία δεν εμφανίζεται άμεσα
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ακριβώς μετά από την έγχυση – αυτό μπορεί να αναστραφεί, αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρος σε σπάνιες περιπτώσεις
- απώλεια της ακοής, απώλεια άλλων αισθήσεων.

Το MabThera ενδέχεται να προκαλέσει, επίσης, αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργεί ο γιατρός σας.

Εάν λαμβάνετε MabThera σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως παρουσιάσετε, μπορεί να οφείλονται στα άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5 Πώς να φυλάσσετε το MabThera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

- Η δραστική ουσία είναι η ριτουξιμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7mL ριτουξιμάμπη. Κάθε mL περιέχει 120 mg ριτουξιμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, διυδρική α,α-τρεαλόζη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MabThera είναι ένα έτοιμο προς χρήση, διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό, το οποίο παρέχεται ως διάλυμα για υποδόρια ένεση σε άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και ροζ πλαστικό αποσπώμενο δίσκο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7 mL ριτουξιμάμπη. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Belgie/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tel/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

Ιρλανδία

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 - 23 446 800

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση ριτουξιμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MabThera
3. Πώς να πάρετε το MabThera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1 Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το MabThera

Το MabThera περιέχει τη δραστική ουσία «ριτουξιμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Δεσμεύεται στην επιφάνεια ενός τύπου λευκοκυττάρων, των Β-λεμφοκυττάρων. Όταν η ριτουξιμάμπη δεσμεύεται στην επιφάνεια αυτού του κυττάρου, προκαλεί το θάνατό του.

Το MabThera είναι διαθέσιμο ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται στάγδην (σταγόνα-σταγόνα) (ονομάζεται MabThera 100 mg ή MabThera 500 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) και ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (ονομάζεται MabThera 1400 mg ή MabThera 1600 mg, διάλυμα για υποδόρια ένεση).

Ποια είναι η χρήση του MabThera

Το MabThera 1600 mg χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας σε ενήλικες.

- Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι η πιο συχνή μορφή λευχαιμίας ενηλίκων. Η ΧΛΛ επηρεάζει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα και τα οποία προέρχονται από τον μυελό των οστών και αναπτύσσονται στους λεμφαδένες. Οι ασθενείς με ΧΛΛ έχουν υπερβολικά μεγάλο αριθμό μη φυσιολογικών λεμφοκυττάρων, τα οποία συγκεντρώνονται κυρίως στον μυελό των οστών και στο αίμα. Ο πολλαπλασιασμός αυτών των μη φυσιολογικών Β-λεμφοκυττάρων είναι η αιτία των συμπτωμάτων που μπορεί να εμφανίζετε.

Το MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία καταστρέφει αυτά τα κύτταρα, τα οποία απομακρύνονται σταδιακά από το σώμα με βιολογικές διαδικασίες.

Θα σας χορηγηθεί MabThera 1600 mg μαζί με άλλα φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «χημειοθεραπεία».

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας σας.

Στη συνέχεια, θα σας χορηγείται MabThera ως ένεση κάτω από το δέρμα σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MabThera

Μην πάρετε το MabThera:

- εάν είστε αλλεργικός/ή στη ριτουξιμάμπη ή σε άλλες πρωτεΐνες παρόμοιες με τη ριτουξιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε αλλεργικός/ή στην υαλουρονιδάση (ένα ένζυμο, το οποίο βοηθά στην αύξηση της απορρόφησης της ενιόμενης δραστικής ουσίας)
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη
- εάν έχετε αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα.

Μην πάρετε το MabThera, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera εάν:

- είχατε ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις, το MabThera μπορούσε να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς, με ιστορικό λοίμωξης από ηπατίτιδα Β θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία της συγκεκριμένης λοίμωξης.
- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (δηλ. στηθάγχη, αίσθημα παλμών ή καρδιακή ανεπάρκεια) ή αναπνευστικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera. Ο γιατρός σας πιθανόν να το λάβει σοβαρά υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Παιδιά και έφηβοι

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, εάν εσείς ή το παιδί σας είναι κάτω των 18 ετών. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του MabThera σε παιδιά και άτομα νεαρής ηλικίας.

Άλλα φάρμακα και MabThera

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το MabThera μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του MabThera.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση. Μπορεί να σας ζητηθεί να μην πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μείωση της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια της λήψης MabThera
- εάν είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του MabThera. Πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό και για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το MabThera. Επίσης, μη θηλάζετε για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera. Αυτό πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το MabThera επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Νάτριο

Το MabThera 1600 mg περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

3 Πώς να πάρετε το MabThera

Τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση της θεραπείας αυτού του είδους. Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου. Αυτό θα συμβεί για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στη συνέχεια, το MabThera θα χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση) σε χρόνο περίπου 7 λεπτών. Υπάρχει ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο επί του γυάλινου φιαλιδίου, το οποίο προσδιορίζει το φάρμακο. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα τοποθετήσει το αυτοκόλλητο επάνω στη σύριγγα πριν από την ένεση.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

Όταν ενίεται κάτω από το δέρμα σας, χορηγείται στην περιοχή του στομάχου, όχι σε άλλα σημεία του σώματος και όχι σε περιοχές του στομάχου όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή όπου υπάρχουν ελιές ή ουλές.

Χορηγούμενα φάρμακα πριν από κάθε χορήγηση του MabThera

Πριν από τη χορήγηση του MabThera, θα σας δοθούν άλλα φάρμακα (προληπτική φαρμακευτική αγωγή) για την πρόληψη ή μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πόση και πόσο συχνά θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας

Όταν λαμβάνετε θεραπεία με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα λαμβάνετε έγχυση MabThera στην ημέρα 0 του κύκλου 1, στη συνέχεια υποδόριες ενέσεις στην ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου. Ο συνολικός αριθμός των κύκλων είναι 6. Κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά από τη χορήγηση του MabThera.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να λάβετε ταυτόχρονη υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες αλλά ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Σπανίως ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποβούν θανατηφόρες.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης του φαρμάκου

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ορισμένες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη θέση της ένεσης του MabThera. Σε αυτές περιλαμβάνονται: άλγος, οίδημα, εκχύμωση, αιμορραγία, ερυθρότητα του δέρματος, κνησμός και εξάνθημα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας, εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρές.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης που συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, πόνο με αίσθημα καύσου κατά την ενούρηση ή αίσθημα αδυναμίας ή γενικότερης αδιαθεσίας
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει προβεί θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera μπορεί να είστε περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις. Συχνά αυτές είναι κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά πνευμονίας ή λοιμώξεων του ουροποιητικού. Αυτά αναφέρονται παρακάτω στις «Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες»

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις ή ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με ή χωρίς πυρετό ή αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια»
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- σημάδια φαλάκρας στο κεφάλι, ρίγη, πονοκέφαλος
- χαμηλότερο επίπεδο ανοσίας - λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων, τα οποία ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» (IgG) στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην προστασία κατά της λοίμωξης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), πνευμονία, έρπης ζωστήρας, κρυολογήματα, λοιμώξεις του βρογχικού σωλήνα, μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αγνώστου προέλευσης, ρινοκολπική φλεγμονή, ηπατίτιδα Β
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός όλων των αιμοσφαιρίων
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία),
- υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, απώλεια βάρους, οίδημα στο πρόσωπο και το σώμα, υψηλά επίπεδα του ενζύμου «LDH» στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος - όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα, αίσθημα καύσου, φαγούρα, μειωμένη αίσθηση αφής
- αίσθημα ανησυχίας, δυσκολία στον ύπνο
- υπερβολική ερυθρότητα στο πρόσωπο και σε άλλες περιοχές του δέρματος ως συνέπεια της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων
- αίσθημα ζάλης ή άγχους

- αυξημένη παραγωγή δακρύων, προβλήματα στον δακρυϊκό πόρο, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- ήχος κουδουνίσματος στο αυτί, πόνος στο αυτί
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι η καρδιακή προσβολή, ο ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ειδικά σε όρθια θέση)
- σύσφιξη των μυών στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί συριγμό (βρογχόσπασμο), φλεγμονή, ερεθισμό των πνευμόνων, του φάρυγγα ή των ρινικών κόλπων, δύσπνοια, καταρροή
- αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι, ερεθισμός ή έλκη στον φάρυγγα και στο στόμα, προβλήματα στην κατάποση, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
- διαταραχές πρόσληψης τροφής, ανεπαρκής σίτιση, η οποία οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους
- κνίδωση, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκά προβλήματα - όπως είναι οι σφιγμένοι μύες, ο πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες, η οσφυαλγία και η αυχεναλγία
- πόνος από όγκο
- γενική δυσφορία ή αίσθημα αδιαθεσίας ή κόπωσης, τρέμουλο, σημεία γρίπης
- πολυοργανική ανεπάρκεια.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- προβλήματα στην πήξη του αίματος, μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων και αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων (απλαστική αιμολυτική αναιμία), πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- κακή διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε συνηθισμένες δραστηριότητες, νευρικότητα
- προβλήματα στη γεύση - όπως είναι οι μεταβολές της γεύσης ορισμένων τροφών
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ή ο πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- άσθμα, πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου καταλήγει στα όργανα του σώματος
- οίδημα του στομάχου.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- προσωρινή αύξηση στον αριθμό ορισμένων τύπων αντισωμάτων στο αίμα (ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες - IgM), χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων
- νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια, παράλυση του προσώπου
- καρδιακή ανεπάρκεια
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε δερματικά συμπτώματα
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- βλάβη στο εντερικό τοίχωμα (διάτρηση)
- σοβαρά δερματικά προβλήματα, τα οποία προκαλούν φουσκάλες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή
- νεφρική ανεπάρκεια
- Σοβαρή απώλεια όρασης (σημείο εγκεφαλικής νευρικής βλάβης).

Μη γνωστές (δεν είναι γνωστό πόσο συχνά εμφανίζονται οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, η οποία δεν εμφανίζεται άμεσα
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ακριβώς μετά από την έγχυση – αυτό μπορεί να αναστραφεί, αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρος σε σπάνιες περιπτώσεις
- απώλεια της ακοής, απώλεια άλλων αισθήσεων.

Το MabThera ενδέχεται να προκαλέσει, επίσης, αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργεί ο γιατρός σας.

Εάν λαμβάνετε MabThera σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως παρουσιάσετε, μπορεί να οφείλονται στα άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5 Πώς να φυλάσσετε το MabThera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

- Η δραστική ουσία είναι η ριτουξιμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL ριτουξιμάμπη. Κάθε mL περιέχει 120 mg ριτουξιμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, διυδρική α,α-τρεαλόζη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MabThera είναι ένα έτοιμο προς χρήση, διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό, το οποίο παρέχεται ως διάλυμα για υποδόρια ένεση σε άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και μπλε πλαστικό αποσπώμενο δίσκο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL ριτουξιμάμπη. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Belgie/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tel/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 - 23 446 800

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 7039831

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.