

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MabThera 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флакон за еднократна употреба, съдържащ 100 mg/10 ml ритуксимаб (*rituximab*).

*Всеки милилитър от разтвора съдържа 10 mg ритуксимаб.*

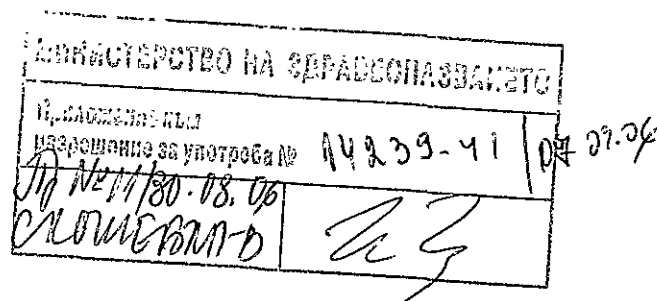
Ритуксимаб е продукт на генното инженерство, химерно мишо/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с постоянни човешки IgG 1 участъци и последователности от променливи участъци с миши леки и тежки вериги. Антитялото се получава от клетъчна суспензионна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер) и пречистена с афинитетна хроматография и йон-обменна техника, включително процедури за специфично вирусно инактивиране и отстраняване.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистра, безцветна течност.



### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Неходжкинов лимфом

MabThera е показан за лечение на пациенти с фоликуларен лимфом в III-IV стадий, които са резистентни на химиотерапия или са с втори или следващ рецидив след химиотерапия.

MabThera е показан за лечение на нелекувани преди това пациенти с фоликуларен лимфом в III-IV стадий в комбинация с CVP химиотерапия.

*Поддържаща терапия с MabThera е показана при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом, отговарящи на въвеждащо лечение с химиотерапия със или без MabThera.*

MabThera е показан за лечение на пациенти с CD20 позитивен дифузен едро-В-клетъчен неходжкинов лимфом в комбинация с СНОР химиотерапия.

За допълнителна информация вж. точка 5.1.

##### Ревматоиден артрит

*MabThera в комбинация с метотрексат е показан за лечение на възрастни пациенти с тежък активен ревматоиден артрит, които са имали неадекватен отговор или непоносимост към други модифициращи болестта антиревматични лекарства, включително лечение с един или повече инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF).*

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Метод на приложение

Приготвеният разтвор на MabThera трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия през отделна система за интравенозно вливане. *Приготвените инфузионни разтвори да не се прилагат като интравенозна инжекция или болус.*

Инфузиите с MabThera трябва да се прилагат в обстановка при непосредствено наличие на пълно оборудване за реанимиране и под внимателното наблюдение на опитен лекар.

Преди всяка инфузия на MabThera трябва винаги да се прилага премедикация, състояща се от антипиретик и антихистаминово средство, напр. парацетамол и дифенхидрамин. Трябва да се има предвид и премедикация с глюкокортикоиди (вж. Дозировка).

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за поява на синдром на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.4). При пациенти, при които се появят данни за тежки реакции, особено тежка диспнея, бронхоспазъм или хипоксия, инфузията трябва незабавно да се преустанови. След това пациентите с *неходжкинов лимфом* трябва да се изследват за данни за синдром на туморен лизис, включително със съответни лабораторни изследвания, както и за белодробен инфилтрат, с рентгенография на гръдния кош. *При всички пациенти,* инфузията не трябва да се възобновява до пълното отзвучаване на всички симптоми и нормализиране на лабораторните резултати и рентгенографската находка в белите дробове. Едва тогава инфузията може да бъде подновена, първоначално със скорост не по-висока от половината на предходната. Ако същите тежки нежелани реакции се появят за втори път, трябва внимателно да се помисли за прекратяване на лечението при всеки случай поотделно.

Леки или умерено изразени реакции, свързани с инфузията (точка 4.8), обикновено се преодоляват при намаляване скоростта на инфузията. Скоростта на инфузията може да се увеличи при подобрене на симптомите.

### Дозировка

#### Неходжкинов лимфом

*Трябва да се има предвид премедикация с глюкокортикоиди, ако MabThera не се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща глюкокортикоиди (СНОР или СVP) за лечение на неходжкинов лимфом.*

#### Фоликуларен неходжкинов лимфом

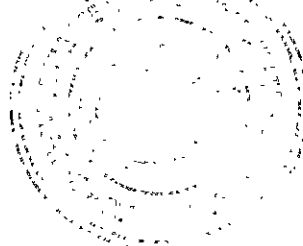
Препоръчаната дозировка на MabThera, използван като самостоятелно лечение при възрастни пациенти, е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, прилагана под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на четири седмици.

Препоръчаната дозировка на MabThera в комбинация с СVP химиотерапия е  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност в продължение на 8 цикъла (цикъл от 21 дена), приложени на ден 1-ви от всеки цикъл на химиотерапия след интравенозно приложение на глюкокортикоидния компонент на СVP.

#### Повторно лечение след рецидив на неходжкинов лимфом

Пациенти, които първоначално са отговорили на MabThera, са били лекувани отново с MabThera с доза от  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, прилагана под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на четири седмици (вж. точка 5.1).

#### Поддържащо лечение



*Пациентите, които са отговорили на въвеждащото лечение, може да получат поддържаща терапия с MabThera в доза 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност веднъж на 3 месеца до прогресиране на заболяването или за максимален период от две години.*

#### *Дифузен едро-В-клетъчен неходжкинов лимфом*

МабТера трябва да се прилага в комбинация с СНОР химиотерапия. Препоръчаната дозировка е 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, прилагана на ден 1-ви от всеки химиотерапевтичен цикъл в продължение на 8 цикъла след интравенозно приложение на глюкокортикоидната съставка на СНОР. Безопасността и ефективността на MabThera при комбинирано приложение с други химиотерапевтични схеми не е установена.

#### *Първа инфузия*

Препоръчаната начална скорост на инфузия е 50 mg на час; след първите 30 минути тя може да бъде повишавана с по 50 mg на час, на всеки 30 минути, максимално до 400 mg на час.

#### *Следващи инфузии*

Следващите дози MabThera могат да бъдат вливани с начална скорост 100 mg на час и да се повишава с по 100 mg на час през интервали от 30 минути, максимално до 400 mg на час.

#### *Коригиране на дозирането по време на лечение*

Не се препоръчва намаление на дозата на MabThera. Когато MabThera се прилага в комбинация с СНОР или СVP химиотерапия, трябва да се прилагат стандартните намаления на дозата при химиотерапевтични лекарствени продукти.

#### *Ревматоиден артрит*

*Един курс с MabThera се състои от две интравенозни инфузии по 1000 mg. Препоръчаната дозировка на MabThera е 1000 mg за интравенозна инфузия, последвана от втора интравенозна инфузия с 1000 mg след две седмици.*

*Активността на заболяването трябва редовно да се проследява. Съществуват ограничени клинични данни относно безопасността и ефективността на допълнителни курсове на лечение с MabThera. В една малка обсервационна група, приблизително 600 пациенти с данни за продължаваща активност на заболяването са получили 2-5 повторни курса на лечение 6-12 месеца след предходния курс (вж. точки 4.8 и 5.1).*

*При някои пациенти след първия курс на MabThera (вж. точка 5.1) се развиват човешки антихимерни антитела (НАСА). Наличието на НАСА може да се свърже с влошаване на реакциите към инфузията или с алергични реакции след втората инфузия на последващите курсове. Освен това, в един случай с НАСА е наблюдавана невъзможност за намаляване на В-клетките след провеждане на допълнителни курсове на лечение. Ето защо съотношението риск/полза при лечение с MabThera трябва внимателно да се обмисли преди прилагането на допълнителни курсове с MabThera. Ако се има предвид повторен курс на лечение, той трябва да се проведе след интервал не по-малък от 16 седмици.*

*Основната терапия с глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни лекарства или аналгетици може да бъде продължена по време на лечение с MabThera.*

*Пациентите с ревматоиден артрит трябва да получават лечение със 100 mg метилпреднизолон интравенозно 30 минути преди MabThera, за да се намали честотата и тежестта на острите реакции към инфузията (вж. начин на приложение).*

#### *Първа инфузия на всеки курс*

Препоръчаната начална скорост на инфузия е 50 mg на час; след първите 30 минути тя може да бъде повишавана с по 50 mg на час на всеки 30 минути, максимално до 400 mg на час.

#### *Повторна инфузия на всеки курс*

Следващите дози MabThera могат да бъдат вливани с начална скорост 100 mg на час и повишена със 100 mg на час през 30-минутни интервали, максимално до 400 mg на час.

### Специални популации

#### *Употреба при деца*

*Не се препоръчва употребата на MabThera при деца поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.*

#### *Пациенти в напреднала възраст*

*Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст (възраст > 65 години).*

### 4.3 Противопоказания

#### Противопоказания за употреба при неходжкинов лимфом

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на този продукт, или към миши протеини.

#### Противопоказания за употреба при ревматоиден артрит

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на този продукт, или към миши протеини.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA) или тежко неконтролирано сърдечно заболяване.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Неходжкинов лимфом

Пациенти с висока степен на туморно натоварване или с висок брой ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) циркулиращи злокачествени клетки, при които може да има по-висок риск от особено тежко протичащ синдром на освобождаване на цитокини, трябва да се лекуват изключително внимателно и само когато другите терапевтични алтернативи са изчерпани. Тези пациенти трябва да бъдат много внимателно проследявани при първата инфузия. Трябва да се прецени доколко при тези пациенти е подходящо да се намали скоростта на вливане при първата инфузия.

**Тежкият синдром на освобождаване на цитокини** се характеризира с тежка диспнея, често съпроводена с бронхоспазъм и хипоксия, в допълнение към фебрилитет, студени тръпки, ригор, уртикария и ангиоедем. Този синдром може да има връзка с някои от признаците на **синдрома на туморен лизис** като хиперурикемия, хиперкалиемия, хипокалциемия, *хиперфосфатемия*, остра бъбречна недостатъчност, повишаване на ЛДХ и може да бъде асоцииран с остра дихателна недостатъчност и летален изход. Острата дихателна недостатъчност може да бъде съпроводена от събития като белодробен интерстициален инфилтрат или оток, визуализиращи се при рентгенографско изследване на гръдния кош. Синдромът често се проявява до един или два часа от началото на първата инфузия. Пациентите с анамнеза за белодробна недостатъчност или тези с белодробен туморен инфилтрат може да са изложени на по-висок риск по отношение на неблагоприятна прогноза и трябва да бъдат лекувани особено внимателно. При пациентите, които развият тежък синдром на освобождаване на цитокини, инфузията трябва незабавно да се преустанови (вж. точка 4.2) и трябва да им се приложи агресивно симптоматично лечение. Тъй като първоначалното подобрение в клиничната симптоматика може да бъде последвано от влошаване, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани докато синдромът на туморен лизис и белодробен инфилтрат отзвучат или се изключат диагностично подобни състояния. По-нататъшното лечение на пациенти, при които има пълно отзвучаване на признаци и симптоми, рядко води до повторно развитие на тежък синдром на освобождаване на

цитокини. Свързаните с инфузията нежелани реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.8.), съпроводени с хипотония и бронхоспазъм, се наблюдават при 10% от пациентите, лекувани с MabThera. Тези симптоми обикновено са обратими при прекъсване на инфузията с MabThera и прилагане на *антипиретични* и антихистаминови лекарства, понякога кислород, интравенозно физиологичен разтвор или бронходилататори, а при нужда - *глюкокортикоиди*. За тежките реакции, моля, направете справка по-горе относно синдром на освобождаване на цитокини.

Има съобщения за анафилактични и други реакции на свръхчувствителност след интравенозно приложение на протеини при пациентите. За разлика от синдрома на освобождаване на цитокини, истинските реакции на свръхчувствителност обикновено се развиват минути след започване на инфузията. При приложение на MabThera трябва да има на разположение лекарствени продукти за лечение на реакции на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция, напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюकोкортикоиди. Клиничните прояви на анафилаксията може да наподобяват клиничните проява на синдрома на освобождаване на цитокини (описан по-горе). Реакциите, свързани със свръхчувствителност, се съобщават по-рядко от тези вследствие на освобождаване на цитокини.

Тъй като при инфузия на MabThera може да се развие хипотония, трябва да се има предвид 12 часа преди инфузията на MabThera да се спре прилагането на антихипертензивни лекарства.

При пациенти, лекувани с MabThera, се наблюдават ангина пекторис или сърдечни аритмии като предсърдно мъждене и трептене, сърдечна недостатъчност или инфаркт на миокарда. Поради това, пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване и/или кардиотоксична химиотерапия трябва внимателно да се проследяват.

Независимо че MabThera при монотерапия няма миелосупресивен ефект, необходимо е внимание, когато се обмисля лечение при пациенти с брой на неутрофилните гранулоцити  $< 1.5 \times 10^9/l$  и/или брой на тромбоцитите  $< 75 \times 10^9/l$ , тъй като клиничният опит в тази популация е ограничен. MabThera е прилаган при 21 пациенти, на които е направена автоложна костно-мозъчна трансплантация, и при други рискови групи с вероятност от потисната костно-мозъчна функция, без да индуцира миелотоксичност.

По време на монотерапия с MabThera трябва да се обмисли необходимостта от редовно изследване на пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцитите. Когато MabThera се прилага в комбинация с СНОР или СVP химиотерапия, пълната кръвна картина трябва редовно да се изследва в съответствие с обичайната медицинска практика.

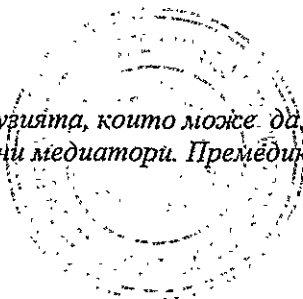
*Съобщават се много редки случаи на повторно активиране на хепатит В, включително съобщения за фулминантен хепатит, при лица, получаващи ритуксимаб, въпреки че повечето от тези индивиди са били подложени също и на цитотоксична химиотерапия. В съобщенията се смесват състояния, дължащи се на основното заболяване, и на цитотоксичната химиотерапия. Пациенти с анамнеза за инфекция с хепатит В трябва внимателно да се проследяват за признаци на активна инфекция с хепатит В, когато ритуксимаб се прилага заедно с цитотоксична химиотерапия.*

*Безопасността на имунизирание с ваксини, особено с живи вирусни ваксини, след лечение с MabThera не е изследвана. Способността да се генерира първичен или анамнестичен хуморален отговор към някоя ваксина също не е изследвана.*

### Ревматоиден артрит

#### *Реакции към инфузията*

*Приложението на MabThera е свързано с реакции към инфузията, които може да се дължат на освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Премедикацията с*



глюкокортикоиди интравенозно значително намалява честотата и тежестта на тези събития (вж. точка 4.8).

Повечето съобщени събития, свързани с инфузията, са били леки до умерени по тежест. Процентът на засегнатите пациенти намалява при последващите инфузии. Съобщените реакции обикновено са обратими при намаляване на скоростта или при прекъсване на инфузията на MabThera и след прилагане на антипиретици, антихистамини и понякога кислород, разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) интравенозно или бронходилататори и глюкокортикоиди при необходимост. В повечето случаи инфузията може да се възобнови при намаление на скоростта с 50 % (напр. от 100 mg на час до 50 mg на час), когато симптомите са отзвучали напълно.

Съобщава се за анафилактични реакции и други реакции на свръхчувствителност при пациенти след интравенозно приложение на протеини, включително MabThera. По време на приложение на MabThera трябва да се разполага с лекарствени продукти за лечение на реакциите на свръхчувствителност за незабавна употреба в случай на алергична реакция, напр. епинефрин (адреналин), антихистамини и глюкокортикоиди. Наличието на НАСА може да се съпровожда от влошаване на реакциите към инфузията или алергичните реакции след втората инфузия на последващите курсове (вж. точка 5.1).

По време на клиничните изпитвания 10/990 (1%) от пациентите с ревматоиден артрит, при които е приложена първа инфузия на MabThera в каквато и да е доза, получават сериозна реакция по време на инфузията (вж. точка 4.8).

Няма данни за безопасността на MabThera при пациенти с умерено тежка сърдечна недостатъчност (клас III по NYHA) или тежко, неконтролирано сърдечносъдово заболяване. При пациенти, лекувани с MabThera, е наблюдавана проява на предшестващи исхемични сърдечни състояния, станали симптоматични, като ангина пекторис, както и предсърдно трептене и мъждене. Поради това, при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване, преди лечение с MabThera, трябва да се прецени рискът от сърдечносъдови усложнения, дължащи се на реакцията към инфузията, като пациентите се проследяват внимателно по време на приложението. Тъй като по време на инфузия с MabThera може да възникне хипотония, трябва да се има предвид спиране на антихипертензивното лечение 12 часа преди инфузията с MabThera.

#### Инфекции

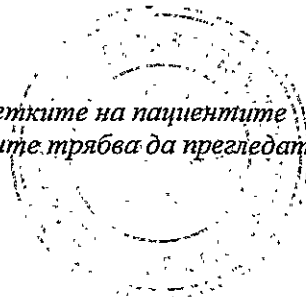
По време на лечение с MabThera може да се появят сериозни инфекции, включително с летален изход (вж. точка 4.8). MabThera не трябва да се прилага при пациенти с активна и/или тежка инфекция (напр. туберкулоза, сепсис и опортюнистични инфекции, вж. точка 4.3) или при силно имунокомпрометирани пациенти (напр. при хипогамаглобулинемия или когато нивата на CD4 или CD8 са много ниски). Лекарите трябва внимателно да преценяват употребата на MabThera при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които може допълнително да предразположат пациентите към сериозна инфекция (вж. точка 4.8).

Пациентите, съобщаващи за признаци и симптоми на инфекция след лечение с MabThera, трябва веднага да се преглеждат и да се лекуват подходящо. Преди да се приложи последващ курс на лечение с MabThera, пациентите трябва да се оценяват повторно за наличие на потенциален риск от инфекции преди да се подложат на следващи курсове с MabThera.

При пациенти с неходжкинов лимфом, получаващи ритуксимаб в комбинация с цитотоксична химиотерапия, се съобщават много редки случаи на повторно активиране на хепатит B (вж. неходжкинов лимфом).

#### Имунизация

Няма данни относно употребата на ваксини, докато B-клетките на пациентите намаляват след лечение с MabThera (вж. точка 5.1). Лекарите трябва да прегледат



*имунизационния статус на пациентите, при които се предвижда лечение с MabThera и да спазват местните/националните указания за ваксиниране на възрастни срещу инфекциозни заболявания. Ваксинирането трябва да завърши най-малко четири седмици преди първото приложение на MabThera. Не се препоръчват живи ваксини при пациенти по време на намаление на В-клетките.*

Едновременна/последователна употреба на други болест-модифициращи антиревматични лекарства (DMARDs)

Едновременната употреба на MabThera и антиревматични лечения, освен предвидените в показанията и дозировката за ревматоиден артрит, не се препоръчва.

Няма достатъчно данни от клинични изпитвания за пълна оценка на безопасността от последваща употреба на други DMARDs (включително инхибитори на TNF) след лечение с MabThera (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на инфекция, ако биологични средства и/или DMARDs се използват след терапия с MabThera.

#### *Злокачествени заболявания*

*Имуномодулиращите лекарства може да увеличат риска от злокачествено заболяване. Въз основа на ограничен опит с MabThera при пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.8) не може да се изключи възможен риск от развитие на солидни тумори по това време, въпреки че настоящите данни не изглеждат да показват повишение на риска.*

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Досега има ограничени данни за вероятните лекарствени взаимодействия на MabThera.

*Едновременното приложение с метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на MabThera при пациенти с ревматоиден артрит.*

Пациенти с титър на човешки анти-миши антитела или човешки анти-химерни антитела (НАМА/НАСА) може да развият алергични реакции или реакции на свръхчувствителност при прилагане на други моноклонални антитела с диагностична или терапевтична цел.

Поносимостта при едновременно или последователно комбиниране на MabThera с химиотерапевтици, с изключение на СНОР или СVP химиотерапия, или със средства, които могат да намалят броя на нормалните В-клетки, не е добре определена.

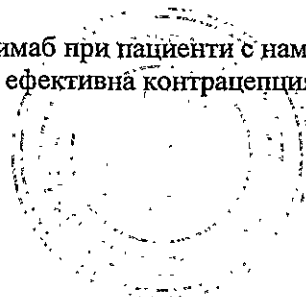
*В малка група пациенти с ревматоиден артрит, 110 пациенти са получили последваща терапия с други DMARDs (включително биологични продукти). Пациентите са получавали последващо лечение с DMARDs 4-6 месеца след терапия с MabThera и обикновено докато броят на периферните В-клетки е намален. Честотата на клинично значими инфекции е 7.8 на 100 пациенто-години.*

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

*Няма адекватни данни за употребата на MabThera при бременни жени. Тъй като е известно, че IgG преминават плацентарната бариера, ритуксимаб може да предизвика понижение на В-клетките на фетуса. Поради тези причини, MabThera не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако потенциалната полза не надвишава потенциалния риск.*

Поради продължителното време на задържане на ритуксимаб при пациенти с намален брой В-клетки, жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 12 месеца след терапия с MabThera.



*Изследванията на репродуктивната токсичност, проведени при маймуни *супотолгус*, не са показали данни за ембриотоксичност *in utero*. Установено е, че новородените животни на майки, изложени на MabThera, са имали намалени популации В-клетки по време на постнаталния период. Нивата на В-клетките при новородени при човека след експозиция на майката на MabThera не са изследвани в клинични изпитвания.*

#### Кърмене

Не е известно дали ритуксимаб се екскретира с кърмата при човека. Независимо от това, тъй като майчините IgG се екскретират в кърмата при човека и ритуксимаб се открива в млякото на кърмещи маймуни, жените не трябва да кърмят докато се лекуват с MabThera и 12 месеца след лечение с MabThera.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите на MabThera върху способността за шофиране и работа с машини, независимо че данните за фармакологичната активност и нежеланите събития, съобщени до момента, не показват, че подобен ефект е вероятен.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Неходжкинов лимфом

##### Фоликуларен неходжкинов лимфом

##### *Монотерапия*

Следните данни се основават на проучвания с едно рамо с приложение на MabThera като единствен лекарствен продукт при 356 пациенти (вж. точка 5.1.). Повечето пациенти са получавали 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera седмично - 4 дози. В тях се включват 39 пациенти с масивно заболяване (лезии ≥ 10 см) и 58 пациенти, получили повече от един курс с MabThera (60 повторни курса на лечение). Тридесет и седем пациенти са получили 375 mg/m<sup>2</sup> - 8 дози, а 25 пациенти са получили дози, различни от 375 mg/m<sup>2</sup> - 4 дози и до 500 mg/m<sup>2</sup> единична доза в условията на клинични изпитвания фаза I.

Следната таблица показва нежеланите събития, за които се счита, че са поне възможно свързани с MabThera по време на лечението или до 12 месеца след него. Нежеланите събития са градирани според четирите степени на Общите критерии за токсичност на Националния институт за рака (NCI).

**Таблица 1** Обобщение на нежеланите събития, съобщени при ≥ 1% от 356 пациенти с неходжкинов лимфом, получавали монотерапия с MabThera по време на клиничните изпитвания

	Всички степени	Степен 3 и 4
Телесна система	%	%
Нежелано събитие		
<b>Всички нежелани събития</b>	91.0	17.7
<b>Организъм като цяло</b>		
Фебрилитет	48.3	0.6
Студени тръпки	31.7	2.2
Астения	18.0	0.3
Главоболие	12.6	0.6
Дразнене в гърлото	7.6	
Коремна болка	7.0	0.6
Болка в гърба	4.5	0.3



Болка	4.2	-
Зачервяване на кожата	4.2	-
Болка в гърдите	2.2	-
Неразположеност	2.0	-
Туморна болка	1.7	-
Простуден синдром	1.4	-
Болка във врата	1.1	-
<b>Сърдечносъдова система</b>		
Хипотония	9.8	0.8
Хипертония	4.5	0.3
Тахикардия	1.4	-
Аритмия	1.4	0.6
Ортостатична хипотония	1.1	-
<b>Храносмилателна система</b>		
Гадене	17.1	0.3
Повръщане	6.7	0.3
Диария	4.2	-
Диспепсия	2.8	-
Анорексия	2.8	-
Дисфагия	1.4	0.3
Стоматит	1.4	-
Запек	1.1	-
<b>Кръвотворна и лимфна системи</b>		
Левкопения	12.4	2.8
Неутропения	11.2	4.2
Тромбоцитопения	9.6	1.7
Анемия	3.7	1.1
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Ангиоедем	10.7	0.3
Хипергликемия	5.3	0.3
Периферен оток	4.8	-
Увеличение на LDH	2.2	-
Хипокалциемия	2.2	-
Оток на лицето	1.1	-
Намаление на теглото	1.1	-
<b>Мускулно-скелетна система</b>		
Миалгия	8.1	0.3
Артралгия	5.9	0.6
Хипертония	1.4	-
Болка	1.1	0.3
<b>Нервна система</b>		
Замайване	7.3	-
Парестезия	2.5	-
Тревожност	2.2	-
Безсъние	2.2	-
Вазодилатация	1.7	-
Хипестезия	1.4	-
Ажитация	1.4	-
<b>Дихателна система</b>		
Бронхоспазъм	7.9	1.4
Ринит	7.3	0.3
Засилена кашлица	5.1	0.3
Диспнея	2.2	0.8

Болка в гърдите	1.1	-
Респираторно заболяване	1.1	-
<b>Кожа и кожни придатъци</b>		
Сърбеж	12.4	0.3
Обрив	11.2	0.3
Уртикария	7.3	0.8
Нощно изпотяване	2.8	-
Изпотяване	2.8	-
<b>Сензорни органи</b>		
Нарушения на слъзоотделянето	3.1	-
Конюнктивит	1.4	-
Болка в ушите	1.1	-
Шум в ушите	1.1	-

Съобщават се и следните нежелани реакции (<1%): нарушения на коагулацията, астма, белодробни нарушения, облитериращ бронхиолит, хипоксия, раздуване на корема, болка на мястото на инфузията, брадикардия, лимфаденопатия, нервност, депресия, дизгеузия.

#### *Реакции, свързани с инфузията*

Реакции, свързани с инфузията, възникнали при повече от 50% от пациентите, са наблюдавани предимно по време на първата инфузия, обикновено през първите един до два часа. Тези събития основно включват фебрилитет, студени тръпки и ригор. Други симптоми са зачервяване на кожата, ангиоедем, гадене, уртикария/обрив, умора, главоболие, дразнене в гърлото, ринит, повръщане и туморна болка. Тези симптоми в около 10% от случаите се съпровождат с хипотония и бронхоспазъм. По-рядко пациентите съобщават за обостряне на предхождащи сърдечни заболявания като ангина пекторис или застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на свързаните с инфузията симптоми намалява значително при следващите инфузии (вж. точка 4.4).

#### *Инфекции*

MabThera предизвиква понижаване на броя на В-клетките при 70% до 80% от пациентите, но се свързва с намаляване на серумните имуноглобулини само при малък брой пациенти. Инфекциозни събития, независимо от причинно-следствената връзка, са били наблюдавани при 30.3% от 365 пациенти: 18.8% от пациентите са имали бактериални инфекции, 10.4% - вирусни инфекции, 1.4% - микотични инфекции и 5.9% - инфекции с неизвестна етиология. Тежки инфекциозни събития (степен 3 или 4), включително сепсис, са възникнали при 3.9% от пациентите; при 1.4% в периода на лечение и при 2.5% по време на периода на проследяване. Тъй като тези клинични изпитвания са с едно рамо, не може да бъде определена ролята на MabThera или на основното заболяване НХЛ и предшестващото му лечение за развитието на тези инфекциозни събития.

#### *Хематологични нежелани лекарствени реакции*

При малка част от пациентите се наблюдават хематологични отклонения и обикновено те са леки и обратими. Тежка (степен 3 и 4) тромбоцитопения и неутропения се съобщават съответно при 1.7% и 4.2% от пациентите, а тежка анемия се съобщава при 1.1% от пациентите. След лечение с MabThera се съобщава за единични случаи на преходна апластична анемия (чиста еритроцитна аплазия) и нечести прояви на хемолитична анемия.

#### *Сърдечносъдови събития*

Сърдечносъдови събития се съобщават при 18.8% от пациентите по време на периода на лечение. Най-често съобщаваните събития са били хипотония и хипертония. Двама пациенти (0.6%) са получили аритмия степен 3 или 4 (включително камерна и предкамерна тахикардия) по време на инфузия на MabThera, а един пациент с анамнеза за миокарден инфаркт е получил ангина пекторис, развила се в миокарден инфаркт след 4 дни.

#### *Субпопулации*



### *Пациенти в напреднала възраст*

( $\geq 65$  години): Честотата на всички нежелани събития и нежеланите събития със степен 3 и 4 е подобна при пациентите в напреднала възраст ( $N = 94$ ) и при по-младите пациенти ( $N = 237$ ) (88.3% срещу 92.0% за всички нежелани събития и 16.0% срещу 18.1% за нежелани събития със степен 3 и 4).

### *Масивно заболяване*

Пациентите с масивно заболяване ( $N = 39$ ) са имали по-висока честота на нежелани събития със степен 3 и 4 спрямо пациентите без масивно заболяване ( $N = 195$ ) (25.6% срещу 15.4%). Честотата на всички нежелани събития е била подобна в тези две групи (92.3% при пациентите с масивно заболяване срещу 89.2% при пациентите с немасивно заболяване).

### *Повторно лечение*

Процентът на пациентите, съобщаващи нежелано събитие и събития със степен 3 и 4 ( $N = 60$ ) по време на повторни курсове на лечение с MabThera, е бил подобен на процента пациенти, съобщаващи нежелано събитие и нежелани събития със степен 3 и 4 ( $N = 203$ ) при първоначалната експозиция (95.0% срещу 89.7% за всички нежелани събития и 13.3% срещу 14.8% за нежелани събития със степен 3 и 4).

### *Нежелани лекарствени реакции, съобщени при монотерапия по време на други клинични изпитвания*

Един случай на серумна болест е бил съобщен по време на клинично проучване на MabThera като монотерапия за лечение на дифузен едро-В-клетъчен лимфом.

### *В комбинация с CVP химиотерапия*

Следващите данни се основават на рандомизирано клинично изпитване фаза III, включващо 321 пациенти, сравняващо MabThera плюс CVP (R-CVP) спрямо CVP самостоятелно (162 R-CVP, 159 CVP).

Разликите между групите, подложени на лечение, по отношение на вида и честотата на нежеланите събития се обясняват предимно с типичните нежелани събития, свързани с монотерапията с MabThera.

Следните клинични нежелани събития степен 3 до 4 са съобщени с  $\geq 2\%$  по-висока честота при пациенти, получаващи R-CVP в сравнение с групата на лечение с CVP, поради което може да се счита, че се дължат на R-CVP. Нежеланите събития са градиращи според четирите степени на Общите критерии за токсичност на Националния институт за рака (NCI).

- умора: 3.7% (R-CVP), 1.3% (CVP)
- неутропения: 3.1% (R-CVP), 0.6% (CVP)

### *Реакции, свързани с инфузията*

Признаци и симптоми на тежки или животозастрашаващи реакции (степен 3 и 4 според Общите критерии за токсичност на NCI), свързани с инфузията (определени като започващи по време на инфузия с MabThera или до един ден след нея) са възникнали при 9% от всички пациенти, получаващи R-CVP. Тези резултати съответстват на онези, наблюдавани при монотерапия (вж. точка 4.4 и 4.8. Нежелани лекарствени реакции, монотерапия), и са включвали ригор, умора, диспнея, диспепсия, гадене, обрив NOS, зачервяване на кожата.

### *Инфекции*

Общият процент пациенти с инфекции или инфестации по време на лечение и 28 дни след края на лечението в рамките на клиничното изпитване е сравним (33% R-CVP, 32% CVP). Най-чести са инфекциите на горните дихателни пътища, които се съобщават при 12.3% от пациентите в групата с R-CVP и при 16.4% от пациентите, получаващи CVP; повечето от тези инфекции са назофарингит.

Сериозни инфекции се съобщават при 4.3% от пациентите, получавали R-CVP, и 4.4% от пациентите, получавали CVP. Не се съобщава за животозастрашаващи инфекции по време на това изпитване.

#### *Отклонения в хематологичните лабораторни показатели*

24% от пациентите с R-CVP, и 14% от пациентите на CVP по време на лечението са развили неутропения степен 3 или 4. Процентът пациенти с неутропения степен 4 е сравним между отделните групи на лечение. Тези лабораторни данни са съобщени като нежелани събития и са довели до лекарска намеса при 3.1% от пациентите с R-CVP и 0.6% от пациентите на CVP. Всички други лабораторни отклонения не са лекувани и са отзвучали без никаква намеса. Освен това по-високата честота на неутропения в групата с R-CVP не е свързана с по-висока честота на инфекции и инфестации.

Не е наблюдавана съществена разлика между двете групи на лечение по отношение на анемия степен 3 и 4 (0.6% R-CVP и 1.9% CVP) и тромбоцитопения (1.2% в групата с R-CVP и нито едно съобщено събитие в групата с CVP).

#### *Сърдечни събития*

Общата честота на сърдечните нарушения при популацията за оценка на безопасността е била ниска (4% R-CVP, 5% CVP), без значими разлики между групите на лечение.

#### *Поддържаща терапия*

Следните данни са от клинично изпитване фаза III, в което пациенти с рецидивиращ или рефрактерен на лечение фоликуларен неходжкинов лимфом са рандомизирани в първата фаза за въвеждащо лечение с CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) или MabThera плюс CHOP (R-CHOP). Пациенти, които отговарят на въвеждащото лечение с CHOP или R-CHOP, са рандомизирани във втората фаза без понататъшно лечение (наблюдение) или в група с поддържащо лечение с MabThera. Поддържащото лечение с MabThera се състои от една инфузия с MabThera от 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, прилагана през 3 месеца за максимален период от 2 години или до прогресиране на заболяването.

Във въвеждащата фаза на изпитването общо 462 пациенти (228 с CHOP, 234 с R-CHOP) са допринесли за оценката на безопасността на двете схеми на въвеждащо лечение.

**Таблица 2** Въвеждаща фаза: обобщение на нежеланите събития степен 3 и 4, съобщени при  $\geq 2\%$  от 462 пациенти с неходжкинов лимфом във всяка група (CHOP или R-CHOP)

<i>Системо-органи класове по MedDRA</i> <i>Нежелано събитие</i>	<i>Честота N (%)</i>	
	<i>CHOP</i>	<i>R-CHOP</i>
<i>Общо нежелани събития</i>	<i>152 (67)</i>	<i>185 (79)</i>
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
<i>Гадене*</i>	<i>9 (4)</i>	<i>13 (6)</i>
<i>Повръщане</i>	<i>8 (4)</i>	<i>7 (3)</i>
<i>Коремна болка</i>	<i>6 (3)</i>	<i>4 (2)</i>
<i>Диария</i>	<i>5 (2)</i>	<i>6 (3)</i>
<i>Запек*</i>	<i>1 (&lt; 1)</i>	<i>7 (3)</i>
<i>Стоматит</i>	<i>1 (&lt; 1)</i>	<i>4 (2)</i>
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
<i>Неутропения*</i>	<i>108 (47)</i>	<i>129 (55)</i>

Системо-органи класове по MedDRA Нежелано събитие	Честота N (%)	
	CHOP	R-CHOP
<b>Общо нежелани събития</b>	<b>152 (67)</b>	<b>185 (79)</b>
Левкопения	106 (46)	111 (47)
Тромбоцитопения	18 (8)	17 (7)
Фебрилна неутропения*	8 (4)	14 (6)
Хематотоксичност	12 (5)	9 (4)
Анемия	5 (2)	6 (3)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Астения	10 (4)	5 (2)
Пирексия	6 (3)	7 (3)
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Сензорни нарушения	4 (2)	7 (3)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Алопеция*	15 (7)	30 (13)
Нарушения на кожата	2 (<1)	4 (2)
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Неутропенична инфекция	18 (8)	15 (6)
Сепсис	5 (2)	3 (1)
Инфекция на пикочните пътища	4 (2)	3 (1)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
Дистнея	6 (3)	3 (1)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Болка в гърба	1 (<1)	4 (2)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Хипергликемия	5 (2)	4 (2)
<b>Нарушения на имунната система</b>		
Свръхчувствителност*	-	10 (4)
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Сърдечно нарушение	6 (3)	2 (<1)

\*Нежелани събития, съобщавани с по-висока честота ( $\geq 2\%$  разлика) в групата с R-CHOP в сравнение с CHOP, които поради това може да се дължат на MabThera.

Общо 332 пациенти (166 наблюдение, 166 ритуксимаб) са включени за оценка на безопасността в поддържащата фаза на изпитването. MabThera е прилаган в доза от  $375 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност веднъж на 3 месеца до прогресиране на заболяването или за максимален период от две години.

**Таблица 3** Поддържаща фаза: : обобщение на нежеланите събития степен 3 и 4, съобщени при  $\geq 2\%$  от 332 пациенти с неходжкинов лимфом във всяка група на лечение (наблюдение или поддържане с MabThera)

Системо-органи класове по MedDRA Нежелано събитие	Честота N (%)	
	Наблюдение	MabThera
<b>Общо нежелани събития</b>	<b>38 (23)</b>	<b>61 (37)</b>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Астения	4 (2)	1 (<1)
<b>Инфекции и инфестации</b>		

<b>Системо-органи класове по MedDRA</b>	<b>Честота N (%)</b>	
<b>Нежелано събитие</b>		
Пневмония	1 (< 1)	3 (2)
Инфекция на дихателните пътища*	-	3 (2)
<b>Нарушения на кръвоносната и лимфна системи</b>		
Неутропения*	7 (4)	17 (10)
Левкопения*	4 (2)	8 (5)
Хематотоксичност	3 (2)	2 (1)
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Сензорни нарушения	2 (1)	3 (2)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Алопеция*	-	3 (2)
<b>Съдови нарушения</b>		
Хипертония	2 (1)	3 (2)
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Сърдечно нарушение*	4 (2)	6 (4)

\* Нежелани събития, съобщавани с по-висока честота ( $\geq 2\%$  разлика) в групата с поддържаща терапия с MabThera в сравнение с групата за наблюдение, които поради това може да се дължат на MabThera.

#### Реакции, свързани с инфузията

По време на поддържащата терапия, признаци и симптоми, които не са сериозни и са показателни за реакция, свързана с инфузията, се съобщават при 41% от пациентите като общи нарушения (предимно астения, пирексия, грипозно заболяване, болка) и при 7% от пациентите като нарушения на имунната система (свръхчувствителност). Сериозни реакции, свързани с инфузията (определени като сериозни нежелани събития, започващи по време или до един ден след инфузията с ритуксимаб), се появяват при < 1% от пациентите, лекувани с поддържаща терапия с MabThera.

#### Инфекции

Процентът на пациентите с инфекции степен 1 до 4 е 25% в групата за наблюдение и 45% в групата с MabThera, а с инфекции степен 3-4 – при 3% от пациентите за наблюдение и 11% от получавалите поддържащо лечение с MabThera. Инфекции от степен 3 до 4, съобщавани при  $\geq 1\%$  от пациентите в групата с MabThera, са пневмония (2%), инфекция на дихателните пътища (2%), фебрилна инфекция (1%) и херпес зостер (1%). При голяма част от инфекциите (всички степени), причинителят на инфекцията не се съобщава или изолира, обаче там, където причинителят на инфекцията е определен, най-често се съобщава за бактерии (наблюдение 2%, MabThera 10%), вируси (наблюдение 7%, MabThera 11%) и гъбички (наблюдение 2%, MabThera 4%). Няма кумулативна токсичност по отношение на инфекциите, съобщени през 2-годишния период на поддържаща терапия.

#### Хематологични събития

Левкопения (всички степени) се наблюдава при 21% от пациентите за наблюдение срещу 29% от пациентите в групата с MabThera, а неутропения се съобщава при 12% от пациентите за наблюдение и при 23% от пациентите на MabThera. Наблюдавана е по-висока честота на неутропения степен 3-4 (наблюдение 4%, MabThera 10%) и левкопения (наблюдение 2%, MabThera 5%) в групата с MabThera в сравнение с групата за наблюдение. Честотата на тромбоцитопения степен 3 до 4 (наблюдение 1%, MabThera < 1%) е ниска.

#### Сърдечни нарушения

Честотата на сърдечни нарушения степен 3 до 4 е била сравнима между двете групи на лечение (4% в групата за наблюдение, 5% в групата с MabThera). Сърдечните събития се съобщават като сериозни нежелани събития при < 1% от пациентите на наблюдение и при

3% от пациентите на MabThera: предсърдно мъждене (1%), миокарден инфаркт (1%), левокамерна недостатъчност (< 1%), миокардна исхемия (< 1%).

#### Нива на IgG

След въвеждащото лечение средните нива на IgG са били под долната граница на нормата (ДГН) (< 7 g/L) в групите за наблюдение и за лечение с MabThera. В групата за наблюдение средното ниво на IgG след това се е повишило над ДГН, но е останало непроменено по време на лечение с MabThera. Процентът на пациенти с нива на IgG под ДГН е около 60% в групата с MabThera през целия 2-годишен период на лечение, докато в групата за наблюдение е намалял (36% след 2 години).

#### Дифузен едро-В-клетъчен неходжкинов лимфом

##### В комбинация с СНОР химиотерапия

Следващата таблица показва клиничните нежелани събития степен 3 до 4, включително инфекции степен 2, от едно рандомизирано клинично проучване фаза III, сравняващо лечение с MabThera плюс СНОР (R-СНОР) с СНОР самостоятелно при популация за оценка на безопасността от 398 пациенти. Показаните събития са съобщавани с честота над 2% в групата с R-СНОР в сравнение с СНОР самостоятелно и поради това могат да се отдадат на R-СНОР (граница на абсолютната честота 2%). Нежеланите събития са градиращи според четирите степени на Общите критерии за токсичност на Националния институт за рака на Канада (NCIC).

Таблица 4 Нежелани събития степен 3 и 4 (включително инфекции степен 2) с по-голяма честота ( $\geq 2\%$ ) при лекувани с R-СНОР в сравнение с СНОР (граница от 2%) при пациенти с неходжкинов лимфом

	R-СНОР	СНОР
	N = 202	N = 196
	%	%
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Бронхит	11.9	8.2
Херпес зостер	4.0	1.5
Остър бронхит	2.5	0.5
Синузит	2.5	-
<b>Респираторни нарушения</b>		
Диспнея	8.9	3.6
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Треперене	3.5	1.0
<b>Съдови нарушения</b>		
Хипертония	2.5	0.5
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Предсърдно мъждене	2.5	0.5

#### Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, степен 3 и 4 (определени като започващи по време или до един ден след инфузията на MabThera), са наблюдавани при приблизително 9% от пациентите по време на първия цикъл на R-СНОР. Честотата на реакциите, свързани с инфузията, степен 3 и 4 е намаляла до под 1% към осмия цикъл на R-СНОР. Признаците и симптомите са съответствали на тези, наблюдавани по време на монотерапия (вж. точка 4.4. и 4.8., Нежелани лекарствени реакции, монотерапия), и са включвали фебрилитет, студени тръпки, хипотония, хипертония, тахикардия, диспнея, бронхоспазъм, гадене, повръщане, болка и прояви на синдром на туморен

лизис. Други реакции, съобщавани в отделни случаи по време на R-СНОР терапия, са били миокарден инфаркт, предсърдно мъждене и белодробен оток.

#### *Инфекции*

Процентът на пациентите с инфекции степен 2 до 4 и/или фебрилна неутропения е бил 55.4% в R-СНОР групата и 51.5% в СНОР групата. Фебрилна неутропения (т.е. липсва съобщение за документирана съпътстваща инфекция) се съобщава само по време на периода на лечение в 20.8% в R-СНОР групата и 15.3% в СНОР групата. Общата честота на инфекции степен 2 до 4 е била 45.5% в R-СНОР групата и 42.3% в СНОР групата без разлика в честотата на системните бактериални и микотични инфекции. Микотичните инфекции степен 2 до 4 са били по-чести в R-СНОР групата (4.5% срещу 2.6% в СНОР групата); тази разлика се дължи на по-високата честота на локализиращи кандидозни инфекции по време на периода на лечение. Честотата на херпес зостер степен 2 до 4, включително очен херпес зостер, е била по-висока в R-СНОР групата (4.5%) в сравнение с СНОР групата (1.5%), като 7 от общо 9 случая в R-СНОР групата са се появили по време на фазата на лечение.

#### *Хематологични събития*

След всеки цикъл на лечение степен 3 и 4 левкопения (88% срещу 79%) и неутропения (97% срещу 88%) са били наблюдавани по-често в R-СНОР групата в сравнение с СНОР групата. Няма данни за по-голяма продължителност на неутропенията в групата с R-СНОР. Не е била наблюдавана разлика между двете групи на лечение по отношение на степен 3 и 4 анемия (19% в СНОР групата срещу 14% в R-СНОР групата) и тромбоцитопения (16% в СНОР групата срещу 15% в R-СНОР групата). Времето за възстановяване от всички хематологични отклонения е било сравнимо в двете групи на лечение.

#### *Сърдечни събития*

Честотата на сърдечни аритмии степен 3 и 4, предимно надкамерни аритмии като тахикардия и предсърдно мъждене/трептене, е била по-висока в R-СНОР групата (14 пациенти, 6.9%) в сравнение с СНОР групата (3 пациенти, 1.5%). Всички тези аритмии са наблюдавани във връзка с инфузията на MabThera или са били свързани с предразполагащи състояния като фебрилитет, инфекция, остър миокарден инфаркт или налично респираторно или сърдечносъдово заболяване. Не е наблюдавана разлика между групата с R-СНОР и СНОР в честотата на други сърдечни събития степен 3 и 4, включително сърдечна недостатъчност, миокардно заболяване и прояви на исхемична болест на сърцето.

#### *Неврологични събития*

По време на периода на лечение четирима пациенти (2%) в групата с R-СНОР, всички със сърдечносъдови рискови фактори, са имали тромбоемболични мозъчно-съдови инциденти по време на първия цикъл на лечение. Не е имало разлика между групите на лечение по отношение на честотата на другите тромбоемболични събития. За сравнение, трима пациенти (1.5%) в групата с СНОР са имали мозъчно-съдови събития, като всички са възникнали в периода на проследяване.

#### *Ревматоиден артрит*

*Клиничната ефективност на MabThera, приложен заедно с метотрексат (MTX), е изследвана в три двойно-слепи, контролирани клинични изпитвания (едно изпитване фаза III, две изпитвания фаза II) при пациенти с ревматоиден артрит. Над 1000 пациенти са получили най-малко един курс на лечение и са проследени в продължение на период от 6 месеца до над 3 години; близо 600 пациенти са получили два или повече курса на лечение по време на периода на проследяване.*

*Пациентите са получили 2 x 1000 mg MabThera, разделени от интервал от две седмици, добавен към метотрексат (10-25 mg седмично). Инфузиите с MabThera са прилагани след интравенозна инфузия на 100 mg метилпреднизолон; пациентите са получавали също и преднизон перорално в продължение на 15 дни. В таблица 5 са изброени реакциите, съобщени при най-малко 1% от пациентите, по-чести при болните, получили поне една*



инфузия с MabThera, в сравнение с пациентите, получили плацебо в клиничното изпитване фаза III и в комбинираната популация, включена в изпитванията фаза II.

Най-честите нежелани реакции, за които се счита, че се дължат на получаването на 2 x 1000 mg MabThera в клиничните изпитвания фаза II и III, са били остри реакции към инфузията. Реакции към инфузията са наблюдавани при 15% от пациентите след първата инфузия на ритуксимаб и при 5% от пациентите с плацебо. Реакциите към инфузията са намалели до 2% след втората инфузия в групите с ритуксимаб и плацебо.

**Таблица 5** Нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 1% от пациентите с ревматоиден артрит и по-често при пациентите, получаващи MabThera по време на слепите клинични изпитвания фаза II и III

	Обобщена популация на изпитване фаза II		Популация от изпитване фаза III	
	MTX + плацебо N = 189 n (%)	Ритуксимаб + MTX N = 232 n (%)	MTX + плацебо N = 209 n (%)	Ритуксимаб + MTX N = 308 n (%)
<b>Остри реакции към инфузията*</b>				
Хипертония	10(5%)	22(9%)	11(5%)	21(7%)
Гадене	14(7%)	19(8%)	5(2%)	22(7%)
Обрив	6 (3%)	18 (8%)	9 (4%)	17 (6%)
Пирексия	1(<1%)	12 (5%)	7 (3%)	15 (5%)
Сърбеж	1 (<1%)	14 (6%)	4 (2%)	12 (4%)
Уртикария	0	2 (<1%)	3 (1%)	10 (3%)
Ринит	2 (1%)	6 (3%)	4 (2%)	8 (3%)
Дразнене в гърлото	0	5 (2%)	0	6 (2%)
Гореци вълни	4 (2%)	2 (<1%)	0	6 (2%)
Хипотония	11 (6%)	10 (4%)	1 (<1%)	5 (2%)
Студени тръпки	3 (2%)	13 (6%)	6 (3%)	3 (<1%)
<b>Инфекции и инфестации</b>				
Всички инфекции	56 (30%)	85 (37%)	78 (37%)	127 (41%)
Инфекции на пикочните пътища	8 (4%)	14 (6%)	17 (8%)	15 (5%)
Горни дихателни пътища	28 (15%)	31 (13%)	26 (12%)	48 (16%)
Инфекция на долните дихателни пътища/пневмония	10 (5%)	9 (4%)	5 (2%)	8 (3%)
<b>Общи нарушения</b>				
Астения	0	3 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Диспепсия	3 (2%)	9 (4%)	0	7 (2%)
Болка в горните отдели на корема	3 (2%)	7 (3%)	1 (<1%)	4 (1%)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>				
Хиперхолестеролемия	1 (<1%)	3 (1%)	0	6 (2%)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система</b>				
Артралгия/мускулно-скелетна болка	8 (4%)	18 (7%)	6 (3%)	17 (7%)

	Обобщена популация на изпитване фаза II		Популация от изпитване фаза III	
Мускулни спазми	0	1 (<1%)	2 (1%)	7 (2%)
Остеоартрит	1 (<1%)	4 (2%)	0	6 (2%)
<b>Нервна система</b>				
Парестезия	2 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	8 (3%)
Мигрена	0	4 (2%)	2 (1%)	5 (2%)

\* Реакции, наблюдавани до 24 часа от инфузията

Освен събитията в горната таблица, значимите събития от медицинска гледна точка, съобщавани нечесто при популацията, лекувана с ритуксимаб и считани за потенциални реакции към лечението, включват следното:

Общи нарушения: генерализиран оток  
 Респираторни нарушения: бронхоспазм, хрипове, оток на ларинкса  
 Нарушения на кожата и подкожната тъкан: ангионевротичен оток, генерализиран сърбеж  
 Нарушения на имунната система: анафилаксия, анафилактична реакция.

#### Многократни курсове

Ограничените данни от клинични изпитвания с многократни курсове на лечение на пациенти с РА изглеждат са свързани с профил на нежеланите събития, подобен на наблюдавания след първата експозиция. Въз основа на наличните данни обаче не може да се изключи влошаване на реакциите към инфузията или алергичните реакции, както и неуспех за намалението на В- клетките след приложение на ритуксимаб, при положителни НАСА пациенти след повторна експозиция на ритуксимаб. Честотата на острите реакции към инфузията след последващи курсове на лечение обикновено е по-ниска от честотата след първата инфузия с MabThera.

#### Остри реакции към инфузията

Симптоми, характерни за остра реакция към инфузията (сърбеж, фебрилитет, уртикария/обрив, студени тръпки, пирексия, ригор, кихане, ангионевротичен оток, дразнене в гърлото, кашлица и бронхоспазм, със или без свързана хипотония или хипертония), са наблюдавани при 79/540 (15%) от пациентите след първата им експозиция на MabThera. В едно проучване, сравняващо ефекта на схема на лечение с глюкокортикостероиди, тези събития са наблюдавани при 5/149 (3%) от пациентите след първата им инфузия на ритуксимаб - плацебо и при 42/192 (22%) от пациентите, получаващи първата си инфузия с 1000 mg ритуксимаб. Премедикация с глюкокортикостероиди интравенозно значително намалява честотата и тежестта на тези събития. 18/65 (28%) от пациентите, получили 1000 mg ритуксимаб без премедикация с глюкокортикостероиди, са получили остра реакция към инфузията, в сравнение със съответно 24/127 (19%) от пациентите, на които е направена премедикация с глюкокортикостероиди интравенозно.

#### Инфекции

Честотата на инфекции е била приблизително 0.9 на пациенто-година при пациентите, лекувани с MabThera. Инфекциите са били предимно инфекции на горните дихателни пътища и на пикочните пътища. Честотата на клинично значими инфекции, някои от които с летален изход, е била 0.05 на пациенто-година при пациентите, лекувани с MabThera.

#### Злокачествени заболявания

Клиничните данни, особено броят на повторните курсове, са твърде ограничени, за да може да се оцени потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на ритуксимаб, въпреки че наличните данни не показват повишен риск. Оценката на безопасността при продължително приложение продължава.

### Сърдечносъдови събития

Сърдечни събития са наблюдавани при 11% от пациентите в клиничните изпитвания с MabThera. При плацебо контролираните изпитвания сериозни сърдечни събития се съобщават с еднаква честота при пациентите, получавали MabThera и плацебо (2%).

### Пост-маркетингов опит

Като част от непрекъснатото пост-маркетингово наблюдение върху безопасността на MabThera са наблюдавани следните сериозни нежелани реакции:

**Таблица 6** Сериозни нежелани реакции, наблюдавани по време на пост-маркетинговото наблюдение

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Късна неутропения <sup>1</sup>
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	Панцитопения Апластична анемия Преходно повишение на серумните нива на IgM <sup>2</sup>
Сърдечносъдова система	
Редки ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	*Тежки сърдечни събития <sup>3</sup>
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	*Сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> *Инфаркт на миокарда <sup>3</sup>
Нарушения на ухото и вътрешното ухо	
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	<sup>†</sup> Загуба на слуха
Нарушения на окото	
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	<sup>†</sup> Тежка загуба на зрението
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	*Мултиорганна недостатъчност
Нарушения на имунната система	
Нечести ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Реакции, свързани с инфузията
Редки ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Анафилаксия
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	*Синдром на туморен лизис *Синдром на освобождаване на цитокини Серумна болест Реактивиране на хепатит B <sup>4</sup>
Нарушения на нервната система	
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	Краниална невропатия Периферна невропатия <sup>†</sup> Парализа на лицевия нерв <sup>†</sup> Загуба на друга сетивност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	*Бъбречна недостатъчност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	*Бронхоспазъм
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	*Дихателна недостатъчност Белодробни инфилтрати Интерстициален пневмонит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	Тежки булозни кожни реакции Токсична епидермална некролиза <sup>5</sup>
Съдови нарушения	
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	Васкулит (предимно кожен) Левкоцитокластичен васкулит

\*Предизвикани от реакции, свързани с инфузията. Рядко се съобщават летални случаи.

<sup>†</sup>Признаци и симптоми на краниална невропатия. Възникват по различно време до няколко месеца след завършването на лечението с MabThera

<sup>1</sup>Неутропения, която е възникнала повече от четири седмици след последната инфузия на MabThera

<sup>2</sup>По време на пост-маркетинговите изследвания на ритуксимаб при пациенти с макроглобулинемия на Waldenstrom е наблюдавано преходно увеличение на серумните нива на IgM след началото на лечението, което може да е свързано с прояви на хипервискозитет и свързаните с него симптоми. Преходното увеличение на IgM обикновено се връща към изходното ниво до 4 месеца.

<sup>3</sup>Наблюдавани предимно при пациенти с предшестващо сърдечно състояние и/или кардиотоксична химиотерапия, като са били свързани най-често с реакции, свързани с инфузията

<sup>4</sup>Съобщават се много редки случаи на повторно активиране на хепатит В, повечето от които при индивиди, получаващи ритуксимаб в комбинация с цитотоксична химиотерапия.

<sup>5</sup>Включително летални случаи.

## 4.9 Предозиране

При клиничните изпитвания при хора не са наблюдавани случаи на предозиране. По време на контролираните клинични изпитвания обаче не са тествани единични дози по-високи от 1000 mg.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластично средство, АТС код: L01X C02

Ритуксимаб се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20 - негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В лимфоцити. Антигенът се експресира върху > 95% от всички В-клетки при неходжкинови лимфоми (НХЛ).

CD20 се открива едновременно върху нормални и злокачествени В-клетки, но не и върху хемопоеични стволови клетки, про-В-клетки, нормални плазмоцити или други нормални тъкани. Този антиген не се интернализира при свързване с антитела и не се отделя от клетъчната повърхност. CD20 не циркулира в плазмата като свободен антиген и поради това не се конкурира за свързването с антитяло.

Областта (домейнът) Fab на ритуксимаб се свързва с CD20 антигена на В лимфоцитите, а Fc областта (домейнът) може да включи ефекторната функция на имунната система, като медира В-клетъчното лизиране. Вероятните механизми на ефектор-медирано клетъчно лизиране включват комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), дължаща се на C1q свързване, и антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), медирана от един или повече от Fcγ рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че свързването на ритуксимаб с CD 20 антигена върху В лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

Броят на периферните В-клетки спада под нормата след завършването на първата доза на MabThera. При пациенти, лекувани за хематологично злокачествено заболяване, възстановяването на В-клетките започва в рамките на 6 месеца от лечението, като се връща към нормалните нива между 9 и 12 месеца след завършване на лечението. При пациенти с ревматоиден артрит е наблюдавано незабавно намаление на В-клетките в периферната кръв след две инфузии с 1000 mg MabThera, разделени през интервал от 14 дни. Броят на периферните В-клетки в кръвта започва да се повишава от 24-та седмица, като при повечето пациенти данни за нормализиране са установени към 40-та седмица, независимо дали MabThera се прилага като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

## Клиничен опит при неходжкинов лимфом

### Фоликуларен неходжкинов лимфом

#### *Монотерапия*

Начално лечение, един път седмично в продължение на 4 дози

В пилотното проучване 166 пациенти с рецидивирал или рефрактерен на химиотерапия нискостепенен или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали  $375 \text{ mg/m}^2$  MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Общата честота на отговор (ОЧО) в популацията "intent-to-treat" (ITT) е била 48% (CI<sub>95%</sub> 41%-56%) с 6% честота на пълен отговор (CR) и 42% на частичен отговор (PR). Предвижданото средно време до прогресия (ТТР) на заболяването при отговорилите пациенти е било 13.0 месеца. При анализ на подгрупите, ОЧО е била по-висока при пациенти с IWF с хистологични подтипове В, С и D в сравнение с IWF подтип А (58% срещу 12%), по-висока при пациенти, при които най-голямата лезия е била < 5 cm срещу > 7 cm в най-големия си диаметър (53% срещу 38%) и по-висока при пациенти с рецидив, чувствителен на химиотерапия, в сравнение с резистентните на химиотерапия пациенти (определен като продължителност на отговора < 3 месеца) (50% срещу 22%). ОЧО при пациенти, лекувани преди това с автоложна трансплантация на костен мозък (АТКМ), е била 78% в сравнение с 43% при пациенти без АТКМ. Възрастта, полът, клиничния стадий на лимфома, началната диагноза, наличието или отсъствието на масивно заболяване, нормалните или високи стойности на LDH и наличието на екстранодално заболяване не са повлияли статистически значимо (точен тест на Fisher) отговора към MabThera. Отбелязана е статистически значима корелация между степента на отговор и засягането на костния мозък. Отговорили са 40% от пациентите със засягане на костния мозък в сравнение с 59% от пациентите без засягане на костния мозък ( $p = 0.0186$ ). Тази находка не се поддържа от стъпаловидния логистичен регресионен анализ, при който следните фактори са идентифицирани като прогностични: хистологичен тип, позитивен резултат за bcl-2 на изходно ниво, резистентност към последната химиотерапия и масивно заболяване.

Начално лечение, един път седмично, с 8 дози

В едно многоцентрово клинично изпитване с една група от 37 пациенти с рецидив или с резистентност към химиотерапия, с НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали  $375 \text{ mg/m}^2$  MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, за осем дози. ОЧО е била 57% (CI<sub>95%</sub> 41% - 73%; CR 14%, PR 43%) с предвиждано средно време до прогресиране на заболяването при отговорилите пациенти 19,4 месеца (граници от 5,3 до 38,9 месеца).

Начално лечение, масивно заболяване, веднъж седмично, 4 дози

Според обобщените данни от 3 клинични изпитвания при 39 пациенти с рецидив или с резистентност към химиотерапия, с масивно заболяване (единична лезия  $\geq 10 \text{ cm}$  в диаметър), с НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са получавали  $375 \text{ mg/m}^2$  MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, в продължение на 4 седмици. ОЧО е била 36% (CI<sub>95%</sub> 21 % - 51%; CR 3%, PR 33%) със средно време до прогресиране на заболяването при отговорилите пациенти 9,6 месеца (граници от 4,5 до 26,8 месеца).

Повторно лечение, веднъж седмично, 4 дози

В едно многоцентрово клинично изпитване с една група от 58 пациенти с рецидив или с резистентен към химиотерапия, НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ, които са постигнали обективен клиничен отговор при предишен курс с MabThera, са били лекувани повторно с  $375 \text{ mg/m}^2$  MabThera под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично, в продължение на четири седмици. Тримата от пациентите са получили два курса на MabThera преди включването им и по този начин по време на проучването са получили трети курс на лечение. Двама пациенти са били повторно лекувани два пъти по време на изпитването. За 60 повторни лечения по време на изпитването ОЧО е била

38% (CI<sub>95%</sub> 26 % - 51%; 10% CR, 28% PR) с предвиждано средно време до прогресиране на заболяването при повлиялите се пациенти от 17.8 месеца (граница от 5.4 до 26.6). Сравнението с времето до прогресиране на заболяването, достигнато след предшестващия курс на лечение с MabThera, е благоприятно (12.4 месеца).

#### *Начално лечение в комбинация с CVP*

В едно открито рандомизирано клинично изпитване общо 322 дотогава нелекувани пациенти с НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен В-клетъчен НХЛ са били рандомизирани да получават CVP химиотерапия (циклофосфамид 750 mg/m<sup>2</sup>, винкристин 1.4 mg/m<sup>2</sup> до максимум 2 mg на ден 1-ви и преднизолон 40 mg/m<sup>2</sup> дневно в дните от 1-ви до 5-ти) през 3 седмици в продължение на 8 цикъла или 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera в комбинация с CVP (R-CVP). MabThera е прилаган през първия ден от всеки цикъл на лечение. Общо 321 пациенти (162 с R-CVP, 159 с CVP) са получили лечение и са анализирани за ефективност на лечението. Към времето на последния анализ средното време на наблюдение е било 18 месеца. R-CVP е довела до значително по-голяма полза в сравнение с CVP по отношение на първичните крайни критерии, времето до неуспех на лечението (25.9 месеца срещу 6.7 месеца,  $p < 0.0001$ , log-rank test). Рискът от поява на събитие, свързано с неуспех на лечението, е бил намален с 67% (95% CI: 56% - 76%) в групата с R-CVP в сравнение с групата, лекувана само с CVP, при използване на Cox регресионен анализ. Изчислената степен на време без прояви на заболяването по Kaplan-Meier на 12-ия месец е била 69% в групата с R-CVP в сравнение с 32% в групата с CVP. Процентът на пациенти с туморен отговор (CR, CRu., PR) е бил значително по-висок ( $p < 0.0001$  Chi-Square test) в групата с R-CVP (80.9%) в сравнение с групата с CVP (57.2%). На 18-ия месец средната продължителност на отговора не е била достигната в групата с R-CVP и е била 9.8 месеца в групата с CVP ( $p < 0.0001$ , log-rank test). Cox регресионният анализ е показал, че сред отговарящите пациенти рискът от рецидив е бил намален със 70% (95% CI: 55% - 81%) в групата с R-CVP в сравнение с групата с CVP.

Времето до въвеждане на ново лечение на лимфома или до смърт е било значително по-продължително в групата с R-CVP (невъзможно да се изчисли) в сравнение с групата с CVP (12.3 месеца) ( $p < 0.0001$ , log-rank test). Лечението с R-CVP значително удължава времето до прогресиране на заболяването или смърт в сравнение с CVP – съответно 27 месеца и 14.5 месеца. На 12-ти месец 81% в групата с R-CVP не са получили рецидив в сравнение с 58% от пациентите, получавали CVP.

*Последващ анализ на първичния и всички вторични показатели, проведен със средно време на наблюдение приблизително 42 месеца, потвърждава ползата от R-CVP в сравнение с CVP (таблица 7).*



**Таблица 7 Преглед на осъвременените резултати по отношение на ефективността на CVP срещу R-CVP (42 месеца средно време на наблюдение)**

	Изчислено средно време до събитието по Kaplan-Meier (месеци) <sup>§</sup>			Ефект от лечението <sup>+</sup>
	CVP	R-CVP	Log-Rank P стойност	
Средно време на наблюдение (месеци)	41.3	42.1		
<b>Първичен показател за ефективност</b>				
TTF	6.6	27.0	< 0.0001	66 %
<b>Вторични показатели за ефективност</b>				
Време до прогресиране на заболяването или смърт <sup>x</sup>	14.5	33.6	< 0.0001	58 %
Обща преживяемост	NR	NR	0.0700	38%
Общ туморен отговор (CR, CRu, PR)*	57 %	81 %	< 0.0001 **	3.2***
Продължителност на отговора	13.5	37.7	< 0.0001	65 %
Преживяемост без болест	20.5	44.8	0.0005	71 %
Време до ново лечение на лимфома или смърт	12.3	46.3	< 0.0001	63 %

<sup>§</sup> Според оценката на изследователя, всички данни са стратифицирани по центрове + Ефект от лечението: за показателите без събитие, оценките са направени чрез изчисляване на намалението на риска; за туморния отговор, е използван odds ratio. NR: не е достигнат, тъй като изчисленията на степените без събитие по Kaplan-Meier са били над 50% през целия период на наблюдение на изпитването

<sup>x</sup> Определен като вторичен показател за ефективност с изменение G на протокола

\* Общата степен на отговор се изчислява от туморния отговор, оценен в края на лечението в изпитването

\*\* chi-square test; \*\*\* odds ratio

Съкращения: NR, не е достигнато (not reached); TTF: време до неуспех на лечението (time to treatment failure); CR: пълен отговор (complete response); CRu: пълен отговор непотвърден (complete response unconfirmed); PR: частичен отговор (partial response).

Честотата на смъртни случаи поради специфична причина (смърт, дължаща се на лимфом) е значително по-ниска в групата с R-CVP в сравнение с групата с CVP ( $p=0.02$  със стратификация по центрове, log-rank test; 3-годишна степен без събитие 93% за R-CVP срещу 85% за CVP).

Ползата от добавянето на ритуксимаб към CVP е наблюдавана в популацията, включена в клинично изпитване M39021 (рандомизирано според критериите на BNLI (не срещу да), възраст ( $\leq 60$  години,  $> 60$  години), брой на екстранодалните локализации (0-1 срещу  $> 1$ ), засягане на костния мозък (не срещу да), LDH (повишена, неповишена),  $\beta 2$ -микроглобулин (повишен, неповишен), В симптоми (липсващи, налични), масивно заболяване (липсващо, налично), брой на нодалните локализации ( $< 5$  срещу  $\geq 5$ ), хемоглобин ( $\leq 12$  g/dL срещу  $> 12$  g/dL), IPI ( $\leq 1$ , срещу  $> 1$ ) и FLIPI индекс (0-2 срещу 3-5).

#### Поддържаща терапия

В едно проспективно, отворено, международно, мултицентрово клинично изпитване фаза III 465 пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен НХЛ са рандомизирани като

първа стъпка във въвеждаща терапия с СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон; n=231) или MabThera плюс СНОР (R-СНОР, n=234). Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните характеристики и статуса на заболяването. Общо 334 пациенти, постигнали пълна или частична ремисия след въвеждащата терапия, са рандомизирани във втората стъпка за поддържащо лечение с MabThera (n=167) или за наблюдение (n=167). Поддържащата терапия с MabThera се състои от еднократна инфузия на MabThera в доза 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложена през 3 месеца до прогресиране на заболяването или за максимален период от две години.

Крайният анализ на ефективността включва всички пациенти, рандомизирани в двете части на изпитването. След средно време на наблюдение от 31 месеца, при пациентите, рандомизирани във въвеждащата фаза, R-СНОР значимо е подобрил изхода на пациентите с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен НХЛ в сравнение с СНОР (вж. таблица 8).

**Таблица 8 Въвеждаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефективността на СНОР срещу R-СНОР (31 месеца средно време на наблюдение)**

	СНОР	R-СНОР	p-стойност	Намаление на риска <sup>1)</sup>
<b>Първична ефективност</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74 %	87 %	0.0003	na
CR <sup>2)</sup>	16 %	29 %	0.0005	na
PR <sup>2)</sup>	58 %	58 %	0.9449	na

<sup>1)</sup> Оценките са изчислени с рисков коeфициенти

<sup>2)</sup> Последният туморен отговор, оценен от изследователя. “Първичният” статистически тест за “отговор” е trend test на CR срещу PR срещу липса на отговор (p < 0.0001) Съкращения: NA, няма данни; NR, не е достигнато, месеци; ORR: степен на общ отговор; CR: пълен отговор; PR: частичен отговор; OS: обща преживяемост; PFS: преживяемост без прогресия.

При пациентите, рандомизирани в поддържащата фаза на клиничното изпитване, средното време за наблюдение е 28 месеца от рандомизирането за поддръжане. Поддържащото лечение с MabThera е довело до клинически и статистически значимо подобрение на първичния краен критерий, PFS, (време от рандомизирането в поддържащата фаза до рецидив, прогресиране на заболяването или смърт) в сравнение с пациентите само за наблюдение (p < 0.0001 log-rank test). Средната PFS е 42.2 месеца в групата с поддържащо лечение с MabThera в сравнение с 14.3 месеца в групата за наблюдение. Като се използва сох регресионен анализ, рискът от прогресиране на заболяването или смърт е намален с 61% с поддържащата терапия с MabThera в сравнение с групата за наблюдение (95% CI; 45% - 72%). Изчислените степени без прогресиране по Kaplan-Meier на 12-ти месец са 78% в групата с поддържащо лечение с MabThera срещу 57% в групата за наблюдение. Анализът на общата преживяемост потвърждава значителната полза от поддържащата терапия с MabThera пред групата за наблюдение (p=0.0039 log-rank test). Поддържащото лечение с MabThera намалява риска от смърт с 56% (95% CI; 22%-75%).





**Таблица 9** Поддържаща фаза: преглед на резултатите по отношение на ефективността на MabThera срещу наблюдение (28 месеца средно време на наблюдение)

Показател за ефективност	Оценка на средното време до събитието по Карлан-Меер (месеци)			Намаление на риска
	Наблюдение (N=167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p-стойност	
Преживяемост без прогресиране (PFS)	14.3	42.2	< 0.0001	61 %
Обща преживяемост	NR	NR	0.0039	56 %
Време до лечение на нов лимфом	20.1	38.8	< 0.0001	50 %
Преживяемост без заболяване <sup>a</sup>	16.5	53.7	0.0003	67 %
Анализ на подгрупите PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71 %
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46 %
CR	14.3	52.8	0.0008	64 %
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56 %

NR, не е достигнато; <sup>a</sup>: приложимо само при пациенти, достигащи CR

Ползата от поддържащото лечение с MabThera се потвърждава при всички анализирани подгрупи, независимо от схемата на въвеждане (CHOP или R-CHOP) или от качеството на отговора към въвеждащото лечение (CR или PR) (таблица 9). Поддържащата терапия с MabThera значително удължава средната PFS при пациенти, отговарящи на въвеждащо лечение с CHOP (средна PFS 37.5 месеца срещу 11.6 месеца,  $p < 0.0001$ ), както и при отговарящите на въвеждане с R-CHOP (средна PFS 51.9 месеца срещу 22.1 месеца,  $p = 0.0071$ ). Въпреки че подгрупите са били малки, поддържащата терапия с MabThera осигурява значителна полза по отношение на общата преживяемост както при пациентите, отговарящи на CHOP, така и при пациентите, отговарящи на R-CHOP, макар че е необходимо по-продължително проследяване, за да се потвърди това наблюдение.

#### Дифузен едро-В-клетъчен неходжкинов лимфом

В едно рандомизирано отворено клинично проучване общо 399 пациенти в напреднала възраст (на възраст от 60 до 80 години) с дифузен едро-В-клетъчен лимфом, нелекувани преди това, са получили стандартна CHOP химиотерапия (циклофосфамид  $750 \text{ mg/m}^2$ , доксорубицин  $50 \text{ mg/m}^2$ , винкристин  $1.4 \text{ mg/m}^2$  до максимална доза  $2 \text{ mg}$  на ден 1-ви и преднизолон  $40 \text{ mg/m}^2$  дневно в дните 1-ви - 5-ти) през 3 седмици за осем цикъла или MabThera  $375 \text{ mg/m}^2$  плюс CHOP (R-CHOP). MabThera е бил прилаган на ден първи от цикъла на лечението.

Крайният анализ на ефективността включва всички рандомизирани пациенти (197 CHOP, 202 R-CHOP), а средното време на проследяване е било приблизително 31 месеца. Двете групи на лечение са били добре балансирани на изходно ниво по отношение на характеристиките и статуса на заболяването. Крайният анализ потвърди, че лечението с R-CHOP е свързано с клинически и статистически значимо подобрене на продължителността на преживяемостта без събития (първичен показател за ефективност, където събития са били смърт, рецидив или прогресиране на лимфома или въвеждане на ново антилимфомно лечение) ( $p = 0.0001$ ). Изчислената средна продължителност на преживяемостта без събития по Kaplan-Meier е била 35 месеца в групата с R-CHOP в сравнение с 13 месеца в групата с CHOP, което представлява намаление на риска с 41%. На 24-ти месец изчислената обща преживяемост е била 68.2% в групата с R-CHOP в сравнение с 57.4% в групата с CHOP. Последващият анализ на продължителността на общата преживяемост, направен при средна продължителност на проследяване от 60 месеца, е потвърдил ползата от лечението с R-CHOP в сравнение с CHOP ( $p = 0.0071$ ), представляваща намаление на риска с 32%.

Анализът на всички вторични показатели (степен на отговор, преживяемост без прогресиране, преживяемост без заболяване, продължителност на отговора) е потвърдил ефекта от лечението с R-CHOP в сравнение с CHOP. Степента на пълен отговор след цикъл 8 е била 76.2% в групата с R-CHOP и 62.4% в групата с CHOP ( $p=0.0028$ ). Рискът от прогресиране на заболяването е бил намален с 46%, а рискът от рецидив – с 51%. Във всички подгрупи пациенти (пол, възраст, IP1, коригирана по възраст, степен по Ann Arbor, ECOG,  $\beta$ 2-микроглобулин, LDH, албумин, B-симптоми, масивно заболяване, екстранодални локализации, засягане на костния мозък) съотношението на риска за преживяемост без събития и обща преживяемост (R-CHOP в сравнение с CHOP) е било под 0.83 и 0.95 съответно. Лечението с R-CHOP е било свързано с подобрене на изхода както при пациентите с висок риск, така и при тези с нисък риск според IP1, коригирана по възраст.

#### *Клинико-лабораторни данни*

При 67 пациенти, изследвани за човешки анти-миши антитела (НАМА), не се наблюдава отговор. От 356 пациенти, изследвани за НАСА, положителни са били 1.1% (4 пациенти).

#### Клиничен опит при ревматоиден артрит

*Ефективността и безопасността на MabThera за облекчаване на симптомите и признаците на ревматоиден артрит са доказани в три рандомизирани, контролирани, двойно-слепи многоцентрови клинични изпитвания.*

*Клинично изпитване 1 е двойно-сляпо сравнително проучване, което включва 517 пациенти с неадекватен отговор или непоносимост към един или повече видове лечение с инхибитор на TNF. Включените пациенти са имали активен ревматоиден артрит в продължение на най-малко 6 месеца, диагностициран по критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), с брой на подути стави (SJC) (8 (66 брой стави), брой на болезнени стави (TJC) (8 (68 брой стави) и повишени CRP или ESR. Първичният краен критерий е процентът пациенти, които достигат отговор ACR20 на 24-та седмица. Пациентите са получавали две интравенозни инфузии с 1000 mg MabThera, всяка след интравенозна инфузия на 100 mg метилпреднизон през интервал от 15 дни. Всички пациенти са получавали едновременно перорално метотрексат (10-25 mg седмично) и 60 mg преднизон перорално в дни 2-7 и 30 mg в дни 8-14 след първата инфузия.*

*Клинично изпитване 2 е рандомизирано, двойно-сляпо, с двойно-слепи макети, контролирано, 3 x 3 многофакторно проучване, което сравнява две различни дозови нива на ритуксимаб, приложени със или без една от двете перифузионни схеми на лечение с кортикостероиди в комбинация с метотрексат всяка седмица при пациенти с активен ревматоиден артрит, който не отговаря на лечение с поне 5 други DMARDs.*

Клинично изпитване 3 е двойно-сляпо, с двойно-слепи макети, контролирано проучване, което оценява монотерапия с ритуксимаб и ритуксимаб в комбинация с циклофосфамид или метотрексат при пациенти с активен ревматоиден артрит, който не отговаря на предшестващо лечение с едно или повече DMARDs

Групата за сравнение във всичките три изпитвания е с лечение с метотрексат седмично (10-25 mg седмично).

Резултати по отношение на активността на заболяването

Във всичките три клинични изпитвания, ритуксимаб 2 x 1000 mg значително увеличава процента от пациенти, достигащи поне 20% подобрение на ACR бала, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (таблица 10). Ефектът от лечението е сходен при пациентите, независимо от ревматоидния статус, възрастта, пола, телесната повърхност, расата, броя на предишните лечения или статуса на заболяването. Клинически и статистически значимо подобрение е установено също и при всички индивидуални компоненти на ACR отговора (брой на болезнени и подути стави, обща оценка на пациенти и лекар, бал на индекса на инвалидизиране (HAQ), оценка на болката и CRP (mg/dL).

**Таблица 10 Сравнение на ACR отговорите във всички изпитвания на седмица 24 (ITT популация)**

	ACR отговор	Плацебо+MTX	Ритуксимаб+MTX
Изпитване 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) <sup>1</sup>
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) <sup>1</sup>
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) <sup>1</sup>
Изпитване 2		N= 143	N= 185
	ACR20	45 (31%)	96 (52%) <sup>2</sup>
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) <sup>2</sup>
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) <sup>2</sup>
Изпитване 3		N= 40	N= 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) <sup>3</sup>
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) <sup>3</sup>
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) <sup>3</sup>

<sup>1</sup>  $p \leq 0.0001$ ; <sup>2</sup>  $p \leq 0.001$ ; <sup>3</sup>  $p < 0.05$

В клинично изпитване 3, ACR20 отговорът при пациенти, лекувани само с ритуксимаб, е 65% в сравнение с 38% при при лечение само с метотрексат ( $p=0.025$ ).

Пациентите, лекувани с ритуксимаб, са имали значително по-голямо намаление на бала за активност на заболяването (DAS28) в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (средна промяна на DAS28 от изходното ниво -1.9 срещу -0.4,  $p < 0.0001$ , съответно). Добър до умерен EULAR отговор е постигнат при значително повече пациенти, лекувани с ритуксимаб, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат (таблица 11).

Резултати по отношение на качеството на живот

Значително намаление на индекса на инвалидизиране (HAQ-DI), умора (FACIT-F) (таблица 11) и подобрение както на физическото, така и на психическото здраве на SF-36, са наблюдавани при пациенти, лекувани с ритуксимаб, в сравнение с пациентите, лекувани

само с метотрексат (SF-36 физическо 5.8 срещу 0.9, SF-36 психическо 4.7 срещу 1.3, съответно, клинично изпитване 1).

**Таблица 11** Резултати по отношение на активността на заболяването и качеството на живот на седмица 24 в клинично изпитване 1

Отговор на седмица 24: Промяна от изходното ниво	Плацебо+MTX <sup>1</sup> N= 201 средно (SD)	Ритуксимаб+MTX <sup>1</sup> N= 298 средно (SD) смяна	p-стойност
EULAR добър/умерен	22%	65%	
HAQ <sup>2</sup>	-0.1 (0.5)	-0.4 (0.6)	<0.0001
FACIT-F <sup>3</sup>	-0.5 (9.8)	-9.1 (11.3)	<0.0001

<sup>1</sup> MTX <sup>2</sup> Въпросник за оценка на здравето (HAQ), <sup>3</sup> Функционална оценка на лечението на хронично заболяване (FACIT-F)

На 24-та седмица, във всичките три изпитвания, процентът на пациенти, лекувани с ритуксимаб, които показват клинично значимо подобрение на HAQ-DI (определено като намаление на индивидуалния общ бал с >0.25), е бил по-висок в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат.

#### Лабораторни резултати

Общо 96/1039 (9.2%) пациенти с ревматоиден артрит са показали положителен резултат за НАСА при клиничните изпитвания след лечение с MabThera. Появата на НАСА при повечето пациенти не е свързана с клинично влошаване или с увеличен риск от реакции след последващи инфузии. Наличието на НАСА може да се свърже с влошаване на реакциите към инфузията или с алергичните реакции след втората инфузия на последващите курсове. Освен това, в един случай с НАСА, е наблюдаван неуспех при постигане на намаление на В-клетките след предприемане на допълнителни курсове на лечение.

При 675 пациенти в клиничните изпитвания са наблюдавани следните промени в статуса на антинуклеарните антитела (ANA) преди и след ритуксимаб: 26% ANA отрицателни към положителни и 32% ANA положителни към отрицателни. Няма данни за нова поява на аутоимунно заболяване.

При пациенти с положителен ревматоиден фактор (RF) се наблюдава изразено намаление на концентрациите на ревматоидния фактор след лечение с ритуксимаб във всичките три клинични изпитвания (граница 45-64%).

Хиперурикемия (степен 3/4) възниква при 143/950 (15%) от пациентите, при голямата част от тях след инфузията на дни 1-ви и/или 15-ти. Тя не е свързана с никакви клинични симптоми и никой от тези пациенти не е показал данни за бъбречно заболяване.

Плазмените концентрации на общите имуноглобулини, общият брой лимфоцити и белите кръвни клетки обикновено остават в границите на нормата след лечение с MabThera, с изключение на преходно понижаване на броя на белите кръвни клетки през първите четири седмици след лечението. Титрите на Ig G антиген специфично антитяло към паротит, рубеола, варицела, тетаничен токсид, грип и пневмококи остават стабилни в продължение на 24 седмици след експозицията на MabThera при пациенти с ревматоиден артрит.

#### Курсове на терапия с многократно приложение

След завършване на 24-седмичния период на двойно-сляпо сравнително клинично изпитване, на пациентите е позволено да се включат в едно отворено изпитване с продължително проследяване. Пациентите са получили последващи курсове с MabThera съгласно нуждите

им според оценката на лекуващия лекар на активността на заболяването и независимо от броя на периферните В лимфоцити. Интервалът от време между курсовете е бил различен, като повечето пациенти са получили допълнително лечение от 6-12 месеца след предишния курс. Някои пациенти са имали нужда дори от по-рядко повторно лечение. Отговорът към допълнителната терапия е бил поне от същата величина както след началния курс на лечение, което е видно от промените на DAS28 в сравнение с изходното ниво. Средната промяна на DAS28 от първоначалното ниво: първи курс -2.18, втори курс - 2.75.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Неходжкинов лимфом

Фармакокинетичните изследвания, извършени по време на клинично изпитване фаза I, при което на пациенти (n = 15) с рецидивирал В-клетъчен лимфом са давани еднократни дози ритуксимаб от 10, 50, 100 или 500 mg/m<sup>2</sup>, показват, че серумните нива и времето на полуживот на ритуксимаб са пропорционални на дозата. В една група от 14 пациенти сред 166 пациенти с рецидивирал или резистентен на химиотерапия НХЛ с ниска степен на малигненост или фоликуларен неходжкинов лимфом, включени в пилотното клинично изпитване фаза III, на които е прилаган 375 mg/m<sup>2</sup> ритуксимаб под формата на интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици, средният серумен полуживот е бил 76.3 часа (граница 31.5 до 152.6 часа) след първата инфузия и 205.8 часа (граница 83.9 до 407.0 часа) след четвъртата инфузия. Средните C<sub>max</sub> след първата и четвъртата инфузия са били 205.6 ± 59.9 µg/ml и 464.7 ± 119.0 µg/ml съответно. Средната стойност на серумния клирънс след първата и четвъртата инфузия е била 0.0382 ± 0.0182 l/h и 0.0092 ± 0.0033 l/h съответно. Вариационността на серумните нива обаче е била голяма.

Серумните концентрации на ритуксимаб са били статистически значимо по-високи при повлияващите се пациенти в сравнение с неповлияващи се, точно преди и след четвъртата инфузия и след лечението. Серумните концентрации са били обратно пропорционални на туморното натоварване и на броя на циркулиращите В-клетки в началото. Обикновено следи на ритуксимаб се откриват и 3 до 6 месеца по-късно.

Елиминирането и разпределението не са достатъчно проучени при пациенти с дифузен едро-В-клетъчен неходжкинов лимфом, но наличните данни показват, че серумните нива на ритуксимаб при тези пациенти са сравними с нивата при пациентите с фоликуларен неходжкинов лимфом след лечение с подобни дози.

### Ревматоиден артрит

След две интравенозни инфузии на ритуксимаб в доза от 1000 mg, през две седмици, средният терминален полуживот е 20.8 дни (граница 8.58 до 35.9 дни), средният системен клирънс е 0.23 l дневно (граница 0.091 до 0.67 l дневно), а средният равновесен обем на разпределение е 4.6 l (граница 1.7 до 7.51 l). Популационният фармакокинетичен анализ на същите данни дава подобни средни стойности за системния клирънс и полуживота, 0.26 l дневно и 20.4 дни, съответно. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че BSA и пола са най-значимите ковариати за обяснение на интериндивидуалната вариационност на фармакокинетичните показатели. След коригиране по отношение на BSA, мъжете са имали по-голям обем на разпределение и по-бърз клирънс отколкото жените. Половите разлики във фармакокинетиката не се считат клинично значими и не е необходимо коригиране на дозата. След двукратно интравенозно приложение на ритуксимаб в дози от 500 и 1000 mg през две седмици средните стойности на C<sub>max</sub> са били 183 µg/ml (граница 81.8 до 279 µg/ml) и 370 µg/ml (212 до 637 µg/ml), а средният полуживот е бил 17.9 дни (граница 12.3 до 31.3 дни) и 19.7 дни (граница 12.3 до 34.6 дни), съответно. Няма фармакокинетични данни при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Няма фармакокинетични данни при пациенти, получаващи многократни курсове на лечение.

*Фармакокинетичните показатели при популация от пациенти, неадекватно отговарящи на анти-TNF след същата схема на дозиране (2 x 1000 mg, i.v., през 2 седмици), са подобни със средна максимална серумна концентрация от 369 µg/ml и среден терминален полуживот от 19.2 дни.*

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Ритуксимаб е показал висока специфичност по отношение на CD20 антигена на В-клетките. Проучванията на токсичността при маймуни *supotigus* не са показали друг ефект освен очакваното фармакологично обусловено намаляване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидната тъкан.

*Проведени са изследвания на репродуктивната токсичност при маймуни *supotigus* в дози до 100 mg/kg (третиране от 20-ти до 50-ти ден на бременността), които не са показали данни за токсичност по отношение на фетуса, дължаща се на ритуксимаб. Наблюдавано е обаче дозо-зависимо, фармакологично обусловено намаление на В-клетките в лимфоидните органи на фетуса, което персистира постнатално и е съпроводено с намаление на нивата на IgG в засегнатите новородени животни. Броят на В-клетките се е върнал към нормата при тези животни до 6 месеца след раждането, като реакцията към имунизация не е компрометирана.*

Не са провеждани продължителни проучвания върху животни за определяне на карциногенния потенциал на ритуксимаб или за определяне на ефекта му върху фертилитета при мъжки или женски индивиди. Стандартните тестове за мутагенност не са провеждани, тъй като тези тестове не са уместни при тази молекула. Естеството на ритуксимаб обаче не предполага наличието на мутагенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат  
Полисорбат 80  
Натриев хлорид  
Натриев хидроксид  
Хлороводородна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Не са наблюдавани данни за несъвместимост между MabThera и саковете от поливинил хлорид или полиетилен или инфузионната система.

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца

Приготвеният инфузионен разтвор на MabThera е физически и химически стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C и след това 12 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**



Съхранявайте флаконите в хладилник. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

*За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вж. точка б.3.*

#### **6.5 Данни за опаковката**

Флакони от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, съдържащи 100 mg ритуксимаб в 10 ml (10 mg/ml). Опаковки с 2 флакона.

#### **6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него**

MabThera се доставя в стерилни, непирогенни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

Асептично изтеглете необходимото количество MabThera и разредете до изчислена концентрация от 1 до 4 mg/ml ритуксимаб в инфузионния сак, съдържащ стерилен, апиrogenен 0.9% инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% воден разтвор на декстроза. За размесване на разтвора внимателно обърнете сака, за да се избегнете образуването на пяна. Трябва да се внимава, за да се запази стерилността на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа никакви антимикробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-9016/25.05.2004 г.

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-1530/21.07.1999 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2006 г.

