

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rituzena 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 100 mg.

Jeden ml koncentrátu obsahuje rituximabum 10 mg.

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimérická myší/lidská monoklonální protilátka. Jde o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu. Protilátka je produkována suspenzí uněle kultivovaných savčích buněk (ovariální buňky čínských křečků) a je purifikována afinitní chromatografií a iontoměničem. Případně přítomné viry jsou v průběhu výroby odstraněny a inaktivovány. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rituzena se používá k léčbě dospělých pacientů v následujících indikacích:

Nehodgkinský lymfom (NHL)

Přípravek Rituzena je indikován k léčbě dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stadia v kombinaci s chemoterapií.

Přípravek Rituzena v monoterapii je indikován k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem III.-IV. klinického stadia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemoresistentní.

Přípravek Rituzena je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon) indikován k léčbě nemocných s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným nehodgkinským maligním lymfomem z B buněk.

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Přípravek Rituzena je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní CLL. K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti u pacientů dříve léčených monoklonálními protilátkami včetně přípravku Rituzena nebo u pacientů nereagujících na předchozí léčbu přípravkem Rituzena a chemoterapií.

Viz bod 5.1 pro další informace.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Přípravek Rituzena je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k indukci remise u dospělých pacientů se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Rituzena má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného lékaře a v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci (viz bod 4.4).

Před každým podáním přípravku Rituzena je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří antipyretikum a antihistaminikum, např. paracetamol a difenhydramin.

U pacientů s nehodgkinským lymfomem a chronickou lymfocytární leukemií má být zvýšena premedikace glukokortikoidy, pokud není přípravek Rituzena podáván v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím glukokortikoidy.

U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou se doporučuje intravenózní podávání methylprednisolonu po dobu 1 až 3 dnů v dávce 1000 mg denně před podáním první infuze přípravku Rituzena (poslední dávku methylprednisolonu lze podat ve stejný den jako první infuzi přípravku Rituzena). Na intravenózní léčbu má navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (celková denní dávka nesmí přesáhnout 80 mg a snižuje se tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné), a to v průběhu léčby přípravkem Rituzena i po jejím ukončení.

Dávkování

Nehodgkinský lymfom

Folikulární lymfom

Kombinovaná léčba

Doporučená dávka přípravku Rituzena v kombinaci s chemoterapií v rámci indukční léčby pacientů s dosud neléčeným nebo relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem je: 375 mg/m² plochy tělesného povrchu v každém cyklu, až do celkového počtu 8 cyklů.

Přípravek Rituzena má být podáván v den 1 každého cyklu chemoterapie po intravenózním podání glukokortikoidu, pokud je součástí chemoterapeutického režimu.

Monoterapie

- Relabující/refrakterní folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku Rituzena v monoterapii při indukční léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem stadia III-IV, jejichž nádor je chemorezistentní, či kteří se nacházejí v druhém či dalším relapsu po předchozí chemoterapii, je: 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, podávaná jako intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů.

Pro opakovanou léčbu přípravkem Rituzena v monoterapii u pacientů, kteří odpověděli na předchozí léčbu relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem monoterapií přípravkem Rituzena, je doporučená dávka: 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, podávaná jako intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů (viz bod 5.1).

Difuzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B buněk

Přípravek Rituzena má být použit v kombinaci s chemoterapií CHOP. Doporučená dávka přípravku, 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, se podává 1. den každého z 8 chemoterapeutických cyklů po

intravenózní aplikaci glukokortikoidu, který je součástí režimu CHOP. Bezpečnost a účinnost přípravku Rituzena v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy v léčbě difuzního velkobuněčného ne Hodgkinského B-lymfomu nebyly dosud stanoveny.

Úprava dávkování v průběhu léčby

Redukce dávkování přípravku Rituzena není doporučena. Při kombinaci přípravku Rituzena s chemoterapií musí být chemoterapeutika redukována podle standardních pravidel.

Chronická lymfocytární leukemie

K omezení rizika syndromu nádorového rozpadu je u pacientů s CLL doporučována profylaxe s dostatečnou hydratací a podáním antiuratik zahájená 48 hodin před zahájením léčby. U pacientů s CLL s počtem lymfocytů vyšším než $25 \times 10^9/l$ je doporučováno podání prednisonu/prednisolonu v dávce 100 mg intravenózně krátce před infuzí přípravku Rituzena, aby se snížil výskyt a závažnost akutní reakce na infuzi a/nebo syndromu z uvolnění cytokinů.

Doporučená dávka přípravku Rituzena v kombinaci s chemoterapií u dříve neléčených a relabujících/refrakterních pacientů je 375 mg/m^2 plochy tělesného povrchu v den 0 prvního cyklu léčby následovaná dávkou 500 mg/m^2 plochy tělesného povrchu podávanou v den 1 každého z následujících celkem 6 cyklů léčby. Chemoterapie by měla být podávána po infuzi přípravku Rituzena.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Pacientům léčeným přípravkem Rituzena musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta.

Doporučené dávkování přípravku Rituzena při indukci remise v léčbě granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy je 375 mg/m^2 plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů (celkem 4 infuze).

U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se během léčby přípravkem Rituzena a po jejím ukončení (podle potřeby) doporučuje profylaxe pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku > 65 let) není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost léčby přípravkem Rituzena u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Připravený roztok přípravku Rituzena musí být podáván ve formě intravenózní infuze samostatnou infuzní hadičkou. Neaplikujte připravený infuzní roztok jako intravenózní injekci nebo bolus.

Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na možnost rozvoje syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacientům, u nichž dojde k rozvoji těžkých reakcí, především těžké dušnosti, bronchospasmu nebo hypoxie, musí být infuze okamžitě zastavena. U pacientů s ne Hodgkinským lymfomem má být posouzena možnost vzniku syndromu nádorového rozpadu, mají být provedeny příslušné laboratorní testy a rentgenové vyšetření plic k průkazu možné plicní infiltrace. Podání infuzní terapie by u žádného pacienta nemělo být obnoveno dříve, než dojde k úplnému vymizení symptomů a k normalizaci laboratorních hodnot a RTG nálezů. Rychlost podání infuze přitom musí být poloviční nebo nižší než původní rychlost infuze. Pokud se znovu objeví stejné těžké nežádoucí účinky, musí být individuálně zváženo ukončení léčby.

Lehké až středně těžké reakce související s podáním infuze (viz bod 4.8) obvykle odpovídají na snížení rychlosti infuze. Rychlost infuze může být po úpravě symptomů opět zvýšena.

První infuze

Doporučená úvodní rychlost infuze je 50 mg/h; po prvních 30 minutách může být postupně zvyšována o 50 mg/h, a takto lze postupně pokračovat vždy po 30 minutách až do maximální rychlosti 400 mg/h.

Následné infuze

Všechny indikace

Následné dávky přípravku Rituzena mohou být podávány úvodní rychlostí 100 mg/h, a v 30minutových intervalech zvyšovány o 100 mg/h až k nejvyšší rychlosti 400 mg/h.

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace použití u ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukémie

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

Kontraindikace použití u revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

Těžké selhání srdce (třída IV dle New York Heart Association) nebo těžké, léčbou nekontrolované onemocnění srdce (další kardiovaskulární onemocnění, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu nadměrné zpětné zjištělosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenáno (nebo vyznačeno) v pacientově dokumentaci.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Všem pacientům léčeným rituximabem z důvodu revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta. Karta pro pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace pro pacienty týkající se možného zvýšení rizika infekcí, včetně PML.

Ve velmi vzácných případech byla po užití rituximabu hlášena PML končící úmrtím. Pacienti musí být v pravidelných intervalech sledováni pro jakékoli nové nebo zhoršující se neurologické symptomy nebo známky, které by mohly naznačovat PML. V případě podezření na PML musí být další podávání přípravku pozastaveno, dokud není diagnóza PML vyloučena. Lékař by měl vyhodnotit stav pacienta, aby bylo možno určit, zda příznaky ukazují na neurologickou dysfunkci, a v kladném případě, zda

příznaky ukazují na PML. Dle klinické indikace by měla být zvážena konzultace s neurologem.

Při jakýchkoli pochybnostech mají být zvážena další vyšetření včetně magnetické rezonance, přednostně s kontrastem, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakované neurologické vyšetření.

Lékař má věnovat zvláštní pozornost symptomům, které naznačují PML, ale kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy). Pacientovi má být doporučeno, aby o léčbě informoval svého partnera nebo osobu, která o něho pečuje, protože ti si mohou všimnout příznaků, které sám nemocný nezaznamená.

Pokud dojde ke vniku PML, podávání rituximabu musí být trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému u imunosuprimovaných pacientů s PML bylo možno pozorovat stabilizaci nebo zlepšení. Nadále není známo, zda časná detekce PML a ukončení léčby rituximabem může vést k podobné stabilizaci či zlepšení.

Nehodgkinské lymfomy a chronická lymfocytární leukemie

Reakce související s infuzí

Podání rituximabu je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozeznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí.

Tento soubor reakcí, které zahrnují syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu a anafylaktické či hypersenzitivní reakce, je popsán níže.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které byly fatální, při použití rituximabu pro intravenózní podání s nástupem během 30 minut až 2 hodin po zahájení první intravenózní infuze rituximabu. Ty byly charakterizovány plicními příhodami a v některých případech zahrnovaly rychlý rozpad nádoru s rysy syndromu nádorového rozpadu, navíc horečku, zimnici, ztuhlost, hypotenzi, kopřivku, angioedém a další symptomy (viz bod 4.8).

Těžký syndrom z uvolnění cytokinů je charakterizován těžkou dušností, často doprovázenou bronchospazmem a hypoxií, dále horečkou, zimnicí, ztuhlost, kopřivkou a angioedémem. Tento syndrom může být spojen s některými příznaky syndromu nádorového rozpadu, jako jsou hyperurikemie, hyperkalemie, hypokalcemie, hyperfosfatemie, akutní renální selhání, zvýšení laktátdehydrogenázy (LDH), a může být spojen s akutním respiračním selháním a úmrtím pacienta. Akutní respirační selhání může být provázeno plicní intersticiální infiltrací nebo edémem plic, viditelným na rentgenovém vyšetření hrudníku. Tento syndrom se často objevuje v průběhu jedné až dvou hodin po zahájení první infuze. U pacientů s anamnézou plicní insuficience nebo u pacientů s nádorovou infiltrací plic je větší nebezpečí nepříznivého průběhu, a proto by tyto pacienti měli být léčeni se zvýšenou opatrností. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, musí být infuze okamžitě zastavena (viz bod 4.2) a musí u nich být zahájena intenzivní symptomatická léčba. Vzhledem k tomu, že počáteční zlepšení klinických příznaků může být následováno opětovným zhoršením celkového stavu, mají být pacienti pečlivě monitorováni až do doby, kdy projevy syndromu nádorového rozpadu a plicní infiltrace vymizí nebo tento syndrom je vyřešen. Další pokračování léčby po úplném vymizení příznaků vedlo vzácně k opakování těžkého syndromu z uvolnění cytokinů.

Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujících maligních buněk, jako jsou pacienti s CLL, u kterých může být zvýšené riziko zejména těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, mají být léčeni pouze s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě monitorováni v průběhu první infuze. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení rychlosti při podávání první infuze nebo rozdělení dávky v prvním a jakémkoli následujícím cyklu léčby do dvou dnů, pokud je počet lymfocytů stále $> 25 \times 10^9/l$.

Nežádoucí reakce všech typů vznikající v souvislosti s podáním infuze byly pozorovány u 77 % pacientů léčených rituximabem (včetně syndromu z uvolnění cytokinů doprovázeného hypotenzí a bronchospasmem u 10 % pacientů), viz bod 4.8. Tyto symptomy jsou obvykle reverzibilní po přerušení infuze rituximabu a po podání antipyretik, antihistaminik, a podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilancií a glukokortikoidů. Těžké reakce při syndromu z uvolnění cytokinů - viz výše.

Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. Na rozdíl od syndromu z uvolnění cytokinů se skutečná hypersenzitivní reakce objevuje typicky během několika minut po zahájení infuze. Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání rituximabu musí být přípravky užívané k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy, ihned k dispozici. Klinické příznaky anafylaktické reakce mohou být podobné klinickým příznakům syndromu z uvolnění cytokinů (viz výše). Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny méně často než reakce vznikající v souvislosti s uvolněním cytokinů.

Dalšími reakcemi hlášenými v některých případech byly infarkt myokardu, fibrilace síní, srdeční edém a akutní reverzibilní trombocytopenie.

Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání rituximabu může objevit hypotenze, měla by být zvaženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí rituximabu.

Srdeční poruchy

U pacientů léčených rituximabem se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění a/nebo kardiotoxickou chemoterapií musí proto být pečlivě monitorováni.

Hematologická toxicita

Přestože rituximab v monoterapii nepůsobí myelosupresivně, je u nemocných s počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ potřeba opatrnosti vzhledem k tomu, že u této skupiny pacientů jsou jen malé zkušenosti. Rituximab byl podán 21 nemocným, kteří podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně nebo jinak rizikovým nemocným s předpokládanou redukcí funkcí kostní dřeně, aniž by byla vyvolána myelotoxicita.

Během léčby rituximabem je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů.

Infekce

Během léčby rituximabem se mohou objevit závažná infekční onemocnění, včetně onemocnění vedoucích k úmrtí (viz bod 4.8). Rituximab se nesmí podávat pacientům s aktivním závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulózou, sepsí a oportunními infekcemi, viz bod 4.3).

Lékaři by měli pečlivě zvážit použití rituximabu u pacientů s anamnézou opakovaných či chronických infekčních onemocnění či u pacientů s průvodními chorobami, které by mohly u pacientů dále přispět k náchylnosti k závažným infekčním chorobám (viz bod 4.8).

U pacientů léčených rituximabem byly popsány případy reaktivace hepatitidy B, včetně hlášení fulminantní hepatitidy s následným úmrtím. Většina těchto pacientů byla rovněž léčena cytotoxickou chemoterapií. Omezené množství informací z jedné studie s pacienty s relabující/refrakterní CLL naznačuje, že léčba rituximabem by mohla také zhoršit primární infekci hepatitidou B. U všech pacientů má být před zahájením léčby rituximabem proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření stavu HBsAg a HBcAb. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být léčeni rituximabem. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď HBsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření ke specialistovi na jaterní onemocnění, v průběhu léčby mají být tito pacienti pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

U pacientů s NHL a CLL byly po uvedení rituximabu na trh velmi vzácně hlášeny případy progresivní

multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8) Většina z pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Imunizace

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě rituximabem nebyla u pacientů s NHL a CLL studována a očkování živými virovými vakcínami se nedoporučuje. Pacienti léčení rituximabem mohou podstoupit očkování neživými vakcínami. Účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. V nerandomizované studii měli pacienti s relapsem nízké maligního NHL léčení monoterapií rituximabem ve srovnání se zdravými kontrolami nižší odpověď na přeočkování tetanem (16 % vs. 81 %) a neoantigenem Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 76 % při zjišťování více než dvojnásobného vzestupu titru protilátek). U pacientů s CLL je možné vzhledem k podobnosti obou chorob očekávat podobné výsledky, ale nebylo to dosud ověřeno v klinických studiích.

Průměrné předterapeutické hodnoty titrů protilátek proti panelu antigenů (Streptococcus pneumoniae, chřipka A, příušnice, zarděnky, plané neštovice) byly udrženy nejméně 6 měsíců po léčbě rituximabem.

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním rituximabu, má být léčba trvale přerušena.

Revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Populace pacientů s revmatoidní artritidou, která dosud nebyla léčena methotrexátem (MTX)

Užití rituximabu není doporučeno u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni MTX, protože u nich nebylo potvrzeno, zda prospěch z léčby převáží její rizika.

Reakce související s infuzí

Podání rituximabu je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí (IRR, infusion related reaction), které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Před každou infuzí rituximabu je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří analgetikum/antipyretikum a antihistaminikum. Ke snížení četnosti a závažnosti reakcí souvisejících s infuzí je třeba u pacientů s revmatoidní artritidou před každou infuzí rituximabu rovněž provést premedikaci glukokortikoidy (viz body 4.2 a bod 4.8).

U pacientů s revmatoidní artritidou byly po uvedení přípravku na trh hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily fatálně. Většina příhod souvisejících s infuzí u pacientů s revmatoidní artritidou, které byly hlášeny v klinických studiích, byla mírné až středně těžké závažnosti. Nejčastějšími příznaky byly alergické reakce jako bolest hlavy, svědění, podráždění v krku, návaly horka, vyrážka, kopřivka, hypertenze a pyrexie. Obecně byl podíl pacientů, u kterých se objevila jakákoli infuzní reakce, vyšší po první infuzi než po druhé infuzi jakéhokoli cyklu léčby. Incidence IRR klesala s následujícími cykly léčby (viz bod 4.8). Hlášené reakce byly obvykle reverzibilní po snížení rychlosti infuze nebo po přerušení infuze rituximabu a po podání antipyretik a antihistaminik, podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilancí a glukokortikoidů. Pacienty s preexistujícím kardiálním onemocněním a pacienty s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků je nutné pečlivě sledovat. V závislosti na závažnosti reakce související s infuzí a požadovaném zásahu je nutné dočasně nebo trvale ukončit léčbu rituximabem. V mnoha případech mohla být infuze obnovena při 50% snížení rychlosti (např. ze 100 mg/h na 50 mg/h) po úplném vymizení nežádoucích příznaků.

Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání rituximabu musí být ihned k dispozici léčiva užívaná k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy.

O bezpečnosti rituximabu u pacientů se středně těžkým srdečním selháním (třída III dle NYHA) nebo s těžkým nekontrolovaným onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů léčených rituximabem, u nichž se současně vyskytovalo preexistující ischemické onemocnění srdce jako angina

pectoris, fibrilace či flutter síní, došlo k symptomatickému výskytu tohoto onemocnění. U pacientů s anamnézou srdečního onemocnění a pacientů s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků má proto být před podáním rituximabu zváženo riziko kardiovaskulárních komplikací způsobených infuzní reakcí a pacienti mají být během podávání infuze pečlivě monitorováni. Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání infuze rituximabu může objevit hypotenze, mělo by být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí rituximabu.

Reakce související s infuzí byly u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou podobné reakcím pozorovaným v klinických studiích u pacientů s revmatoidní artritidou (viz bod 4.8).

Srdeční poruchy

U pacientů léčených rituximabem se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění mají proto být pečlivě monitorováni (viz výše Reakce související s infuzí).

Infekce

Na základě mechanismu účinku rituximabu a znalosti, že B-buňky hrají důležitou roli v udržování normální imunitní odpovědi, může u pacientů po léčbě rituximabem dojít ke zvýšení rizika infekce (viz bod 5.1). Během terapie rituximabem se mohou vyskytnout závažné infekce, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Rituximab nemá být podáván pacientům s aktivní, závažnou infekcí (např. tuberkulóza, sepe a oportunní infekce, viz bod 4.3) nebo pacientům se závažnou sníženou funkcí imunitního systému (např. při velmi nízkém počtu CD4 a CD8). Lékaři musí pečlivě zvážit použití rituximabu u pacientů s anamnézou chronických infekcí nebo s průvodními chorobami, které mohou dále zvýšit náchylnost pacientů k vážným infekcím, např. hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby rituximabem se doporučuje stanovit hladiny imunoglobulinů.

Pacienti vykazující známky a symptomy infekce po léčbě rituximabem mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni. Před podáním dalšího cyklu léčby rituximabem by u pacientů mělo být znovu posouzeno potenciální riziko infekce.

Po podávání rituximabu k léčbě revmatoidní artritidy a autoimunitních onemocnění, včetně systémového lupus erytematodes (SLE) a vaskulitidy, byly velmi vzácně zaznamenány případy fatální progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Infekce hepatitidy B

U pacientů s revmatoidní artritidou, granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou léčených rituximabem byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, včetně těch, které končily fatálně.

U všech pacientů má být před zahájením léčby rituximabem proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření stavu HBsAg a HBcAb. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy.

Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být rituximabem léčeni. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatidou B (buď ABsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření ke specialistovi na jaterní onemocnění a musí být pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

Pozdní neutropenie

Je třeba posoudit počet neutrofilů v krvi před každým cyklem léčby rituximabem, dále pravidelně až po dobu 6 měsíců po ukončení léčby a při známkách nebo příznacích infekce (viz bod 4.8).

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končily fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním rituximabu, má být léčba trvale přerušena.

Imunizace

Lékaři by před zahájením léčby rituximabem měli posoudit stav očkování pacienta a držet se stávajících očkovacích doporučení. Očkování má být dokončeno nejméně 4 týdny před prvním podáním rituximabu.

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě rituximabem nebyla studována. Proto není doporučeno očkování živými virovými vakcínami během léčby rituximabem a po dobu deplece B-lymfocytů v periferní krvi.

Pacienti léčení rituximabem mohou podstoupit očkování inaktivovanými vakcínami. Účinnost očkování inaktivovanými vakcínami však může být nižší. V randomizované studii měli pacienti s revmatoidní artritidou léčení rituximabem a methotrexátem ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem srovnatelnou odpověď na přeočkování tetanem (39 % vs. 42 %), nižší četnost odpovědí na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu (43 % vs. 82 % na alespoň 2 sérotypy pneumokokových protilátek) a očkování neoantigenem KLH (47 % vs. 93 %) pokud byly podávány 6 měsíců po léčbě rituximabem. Pokud je potřeba během léčby rituximabem provést očkování inaktivovanou vakcínou, toto očkování by mělo být dokončeno alespoň 4 týdny před dalším cyklem léčby rituximabem.

Celkově byl u revmatoidní artritidy po opakované léčbě rituximabem po dobu delší než 1 rok podíl pacientů s pozitivními titry protilátek proti *S. pneumoniae*, chřipce, spalničkám, zarděnkám, planým neštovicím a tetanovému anatoxinu v zásadě podobný podílům při zahájení léčby.

Současné/následné užívání jiných DMARD u pacientů s revmatoidní artritidou

Současné užívání rituximabu a protirevmatických terapií jiných, než jsou ty uvedené pod indikací revmatoidní artritida a dávkováním při revmatoidní artritidě, se nedoporučuje.

Jsou pouze omezené údaje z klinických studií, které by umožnily plně zhodnotit bezpečnost následného použití DMARD (včetně inhibitorů TNF a jiných biologických látek) po léčbě rituximabem (viz bod 4.5). Dostupná data naznačují, že výskyt klinicky významné infekce se při této léčbě u pacientů dříve léčených rituximabem nemění, pokud jsou však pacienti po léčbě rituximabem léčení biologickými léky a/nebo DMARD, měli by být pečlivě sledováni kvůli příznakům infekce.

Maligní onemocnění

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko vzniku malignit. Na základě omezených zkušeností s podáváním rituximabu pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.8) se nezdá, že by dostupné údaje nasvědčovaly jakémukoli zvýšení rizika vzniku malignit. Možné riziko rozvoje solidních tumorů však nelze v současné době vyloučit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje o možných interakcích léčivých přípravků s rituximabem.

U pacientů s CLL, kterým byl spolu s rituximabem podáván fludarabin nebo cyklofosfamid, nebyl pozorován žádný účinek na jejich farmakokinetiku. Kromě toho nebyl pozorován žádný zjevný účinek fludarabinu a cyklofosfamidu na farmakokinetiku rituximabu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nemělo současné podávání methotrexátu žádný vliv na farmakokinetiku rituximabu.

Nemocní s protilátkami proti myším bílkovinám (HAMA) nebo s protilátkami proti chimérickým protilátkám (HACA) mohou mít hypersenzitivní nebo alergické reakce při podání jiných diagnostických nebo léčebných monoklonálních protilátek.

283 pacientů s revmatoidní artritidou dostávalo po léčbě rituximabem následnou léčbu biologickým DMARD. U těchto pacientů byl výskyt klinicky významných infekcí během léčby rituximabem 6,01 na

100 pacientoroků ve srovnání s 4,97 na 100 pacientoroků během léčby biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že rituximab zůstává v těle pacientů s deplecí B buněk po delší dobu, musí ženy ve fertilním věku během léčby rituximabem a 12 měsíců po jejím ukončení používat efektivní antikoncepční metody.

Těhotenství

Je známo, že imunoglobuliny IgG přecházejí přes placentární bariéru. Počet B lymfocytů u lidských novorozenců po podání rituximabu matce nebyl v klinických hodnoceních studován. Neexistují žádné dostatečné a dobře kontrolované údaje ze studií u těhotných žen, avšak u některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství rituximabu byly hlášeny přechodná deplece B buněk a lymfocytopenie. Podobné účinky byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). Z těchto důvodů nemá být rituximab podáván těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potenciální riziko.

Kojení

Není známo, zda je rituximab vylučován do lidského mléka. Vzhledem k tomu, že mateřské IgG vylučováno je, a u kojících opic byl rituximab v mléku detekován, neměly by ženy léčené rituximabem kojit během léčby a 12 měsíců po léčbě rituximabem.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky rituximabu na reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie hodnocení účinky rituximabu na schopnost řídit a obsluhovat stroje, nicméně farmakologická aktivita a dosud hlášené nežádoucí účinky ukazují, že rituximab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu (nehodgkinský lymfom a chronická lymfocytární leukemie)

Celkový bezpečnostní profil rituximabu je u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie založen na údajích pacientů z klinických studií a poregistračního sledování. Tito pacienti byli léčeni buď rituximabem v monoterapii (jako indukční léčba nebo udržovací léčba po indukční léčbě) nebo v kombinaci s chemoterapií.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů, kteří dostávali rituximab, byly reakce související s podáním infuze, které se u většiny pacientů objevily v průběhu první infuze. Incidence příznaků souvisejících s podáním infuze se významně snižuje u následujících infuzí a po osmi dávkách rituximabu je nižší než 1 %.

K infekčním příhodám (zejména bakteriálním a virovým) došlo u přibližně 30-55 % pacientů v průběhu klinických studií u pacientů s nehodgkinskými lymfomy a u 30-50 % pacientů v klinických studiích u pacientů s CLL.

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly:

- Reakce související s podáním infuze (včetně syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu nádorového rozpadu), viz bod 4.4.

- Infekce, viz bod 4.4.
- Kardiovaskulární příhody, viz bod 4.4.

Dalšími závažnými hlášenými nežádoucími účinky byly reaktivace hepatitidy B a PML (viz bod 4.4.)

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Četnosti nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s podáním samotného rituximabu nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou shrnuty v tabulce 1. Ve všech skupinách četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze v poregistračních sledováních a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích nebo v poregistračním sledování u pacientů s ne Hodgkinským lymfomem léčených rituximabem monoterapií/udržovací léčbou nebo v kombinaci s chemoterapií

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	bakteriální infekce, virové infekce, + bronchitida	sepsa, +pneumonie, +febrilní infekce, +herpes zoster, +infekce dýchacích cest, mykotické infekce, infekce neznámého původu +akutní bronchitida, +sinusitida, hepatitida B		závažné virové infekce ² Pneumocystis carinii	PML	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, leukopenie +febrilní neutropenie +trombocytopenie	anémie, +pancytopenie +granulocytopenie	poruchy srážlivosti, aplastická anémie, hemolytická anémie, lymfadenopatie		přechodný vzestup hladin sérových IgM ³	pozdní neutropenie ³
Poruchy imunitního systému	reakce na infuzi ⁴ angioedém	hypersensitivita		anafylaxe	syndrom nádorového rozpadu, syndrom z uvolnění cytokinů ⁴ , sérová nemoc	akutní reverzibilní trombocytopenie související s podáním infuze ⁴
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykemie, pokles tělesné hmotnosti, periferní otoky, otok obličeje, vzestup LDH, hypokalcémie				
Psychiatrické poruchy			deprese, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézie, hypestézie, agitovanost, insomnie, vasodilatace, závratě, úzkost	dysgeusie		periferní neuropatie, paréza nervus facialis ⁵	kraniální neuropatie, jiné smyslové poruchy ⁵

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy oka		poruchy slzení, konjunktivitida			závažná porucha zraku ⁵	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolest uší				porucha sluchu ⁵
Srdeční poruchy		*infarkt myokardu ^{4 a 6} , arytmie, *fibrilace síní, tachykardie, *srdeční porucha	*levostranné srdeční selhání, *supraventrikulár- ní tachykardie, *komorová tachykardie, *angina pectoris, *ischemie myokardu, bradykardie	závažné kardiální poruchy ^{4 a 6}	srdeční selhání ^{4 a 6}	
Cévní poruchy		hypertenze, ortostatická hypotenze hypotenze			vaskulitida (zejména kožní), leuko- cytoklastická vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus ⁴ , respirační choroby, bolest na hrudi, dušnost, zhoršení kašle, rýma	astma, obliterující bronchiolitida, plicní poruchy, hypoxie	intersticiální plicní onemocnění ⁷	respirační selhání ⁴	plicní infiltrace
Gastrointestiná- lní poruchy	nauzea	zvracení, průjem, bolesti břicha, dysfagie, stomatitida, zácpa, dyspepsie, anorexie, podráždění hrdla	zvětšení břicha		gastrointestiná- lní perforace ⁷	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka, *alopecie	kopřivka, pocení, noční pocení, *kožní onemocnění ⁷			závažné bulózní kožní reakce, Stevens- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) ⁷	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		hypertonie, myalgie, artralgie, bolest zad, bolest krku, bolest				
Poruchy ledvin a močových cest					renální selhání ⁴	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, zimnice, slabost, bolest hlavy	bolest nádoru, zrudnutí, malátnost, příznaky nachlazení, *únavy, *třesavka, *multiorgánové selhání ⁴	bolest v místě infuze			
Vyšetření	pokles hladin IgG					

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
--------------------------------	-------------	-------	------------	--------	--------------	------------

Pro každý příznak byla četnost stanovena na základě výskytu reakcí všech stupňů (lehké až závažné) s výjimkou příznaků označených "+", u kterých byla četnost stanovena na základě závažných reakcí (stupeň ≥ 3 dle obecných kritérií toxicity NCI). Jsou uvedeny pouze nejvyšší četnosti ve studiích.

¹ zahrnuje reaktivaci a primární infekce; frekvence je založena na R-FC režimu u relabující/refrakterní CLL

² viz též níže uvedený bod infekce

³ viz též níže uvedený bod hematologické nežádoucí účinky

⁴ viz též níže uvedený bod účinky spojené s podáním infuze. Vzácně byly hlášeny fatální případy

⁵ známky a příznaky kardiální neuropatie. Objevily se v různou dobu až několik měsíců po ukončení léčby rituximabem

⁶ pozorováno zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním a/nebo kardiotoxickou chemoterapií a byly většinou spojeny s reakcemi souvisejícími s podáním infuze

⁷ včetně fatálních případů

Následující pojmy byly v klinických studiích uváděny jako nežádoucí účinky, jejich četnost však byla ve skupinách pacientů s rituximabem podobná nebo nižší než v kontrolních skupinách: hematotoxicita, neutropenická infekce, infekce močových cest, poruchy čítí, horečka.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U více než 50 % pacientů v klinických studiích byly hlášeny známky a příznaky, které byly suspektní jako reakce související s podáním infuze a byly zejména pozorovány v průběhu první infuze, většinou v první nebo v prvních dvou hodinách. Tyto příznaky byly většinou horečka, zimnice a ztuhlost. Mezi další příznaky patří zrudnutí, angioedém, bronchospasmus, zvracení, nauzea, kopřivka/vyrážka, únava, bolest hlavy, podráždění hrdla, rýma, svědění, bolest, tachykardie, hypertenze, hypotenze, dušnost, dyspepsie, slabost a známky syndromu nádorového rozpadu. Závažné reakce související s podáním infuze (například bronchospasmus, hypotenze) se vyskytly až u 12 % případů. Další reakce, které byly v několika případech hlášeny, byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie. S nižší nebo neznámou četností byly hlášeny exacerbace již existujících kardiálních onemocnění, jako jsou angina pectoris nebo městnavé srdeční selhání nebo závažné kardiální poruchy (srdeční selhání, infarkt myokardu, fibrilace síní, edém plic, multiorgánové selhání, syndrom nádorového rozpadu, syndrom uvolnění cytokinů, renální selhání a respirační selhání. Incidence účinků spojených s podáním infuze se významně snížila u následujících infuzí a je < 1 % pacientů při osmém cyklu léčby obsahující rituximab.

Infekce

I když rituximab způsobuje depleci B-lymfocytů u 70 % až 80 % pacientů, snížení sérových koncentrací imunoglobulinů se vyskytuje jen u malého počtu pacientů.

V randomizovaných studiích byly v ramenech obsahujících rituximab s vyšší četností hlášeny lokalizované infekce ranědou a herpes zoster. Závažné infekce byly hlášeny u asi 4 % pacientů léčených rituximabem v monoterapii. V průběhu udržovací léčby rituximabem až po dobu dvou let byly pozorovány vyšší četnosti infekcí celkově, včetně infekcí stupně 3 a 4 ve srovnání s obdobím observace. Po dobu dvouletého léčebného období nebyla hlášena žádná kumulativní toxicita z hlediska infekce. Dale byly hlášeny při léčbě rituximabem jiné závažné virové infekce buď nové, reaktivované nebo exacerbované, z nichž některé byly fatální. Většina pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk. Příklady těchto závažných virových infekcí jsou infekce způsobené herpetickými viry (cytomegalovirem, virem varicella zoster a herpes simplex virem), JC virem (progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)) a virem hepatitidy C. V klinických studiích byly rovněž zaznamenány případy fatální PML, které se objevily po progresi onemocnění a jeho opakované léčbě. Byly hlášeny případy reaktive hepatitidy B, z nichž většina byla u pacientů, kteří dostávali rituximab v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií. U pacientů s relabující/refrakterní CLL byla incidence infekce 3/4. stupně hepatitidy B (reaktivace a primární infekce) 2 % u R-FC oproti 0 % u FC. Byla pozorována progresse Kaposiho sarkomu u pacientů vystavených rituximabu, kteří již dříve trpěli Kaposiho sarkomem. Tyto případy se vyskytly u neschválených indikací a většina pacientů byla HIV pozitivní.

Hematologické nežádoucí účinky

V klinických studiích s monoterapií rituximabem podávaným po dobu 4 týdnů se u malého počtu

pacientů vyskytly hematologické abnormality a byly většinou lehké a reverzibilní. Závažné (stupně 3/4) neutropenie byly hlášeny u 4,2 %, anémie u 1,1 % a trombocytopenie u 1,7 % pacientů. V průběhu udržovací léčby rituximabem po dobu až dvou let byly hlášeny leukopenie (5 % oproti 2 %, stupně 3/4) a neutropenie (10 % oproti 4 %, stupně 3/4) s vyšší incidencí oproti pouhému sledování. Incidence trombocytopenie byla nízká (< 1 %, stupně 3/4) a nelišila se mezi jednotlivými léčebnými rameny. V průběhu léčebného cyklu ve studiích s rituximabem v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny leukopenie stupně 3/4 (R-CHOP 88 % oproti CHOP 79 %, R-FC 23 % oproti FC 12 %), neutropenie (R-CVP 24 % oproti CVP 14 %; R-CHOP 97 % oproti CHOP 88 %, R-FC 30 % oproti FC 19 % u doposud neléčené CLL), pancytopenie (R-FC 3 % oproti FC 1 % u doposud neléčené CLL) s obvykle vyšší četností v porovnání se samotnou chemoterapií. Vyšší incidence neutropenie u pacientů léčených rituximabem a chemoterapií však nebyla spojena s vyšší incidencí infekcí a infestací v porovnání s pacienty léčenými samotnou chemoterapií. Studie u dosud neléčené a relabující/refrakterní CLL ukázaly, že až u 25 % pacientů léčených s R-FC byla neutropenie po léčbě rituximabem plus FC prolongovaná (definováno jako počet neutrofilů zůstávajících pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ mezi dnem 24 a 42 po poslední dávce) nebo se projevila opožděně (definováno jako počet neutrofilů pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ později než 42 dnů po poslední dávce u pacientů, u kterých se dříve prolongovaná neutropenie neprojevila nebo u těch, u kterých došlo ke znovuobjevení před dnem 42). Nebyly hlášeny žádné rozdíly v incidenci anémie. Některé případy pozdní neutropenie se objevily více než 4 týdny po poslední infuzi rituximabu. Ve studii u pacientů s CLL ve stadiu podle Bineta, kterým byl přípravek podáván jako lék první linie léčby, bylo zaznamenáno více nežádoucích příhod ve skupině R-FC v porovnání se skupinou FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). Ve studii s relabující/refrakterní CLL byla trombocytopenie stupně 3/4 zaznamenána u 11 % pacientů v R-FC skupině v porovnání s 9 % pacientů v FC skupině.

Ve studiích s rituximabem u pacientů s Waldenstromovou makroglobulinémií byly pozorovány přechodné vzestupy hladin sérových IgM po zahájení léčby, které mohou být spojeny s hyperviskozitou a souvisejícími příznaky. Přechodný vzestup IgM se většinou vrátil minimálně k hladině při zahájení v rozmezí 4 měsíců.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

V průběhu klinických studií s monoterapií rituximabem byly hlášeny kardiovaskulární příhody u 18,8 % pacientů, přičemž nejčastěji hlášenými příhodami byly hypotenze a hypertenze. V průběhu infuze byly hlášeny případy arytmií stupně 3 nebo 4 (včetně ventrikulární a supraventrikulární tachykardie) a anginy pectoris. V průběhu udržovací léčby byla incidence kardiálních onemocnění stupně 3/4 srovnatelná u pacientů léčených rituximabem a u pacientů pouze sledovaných. Jako závažné nežádoucí příhody (včetně fibrilace síní, infarktu myokardu, levostranného komorového selhání a myokardiální ischemie) byly hlášeny kardiální příhody u 3 % pacientů léčených rituximabem ve srovnání s < 1 % u sledování. Ve studiích hodnotících rituximab v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiálních arytmií stupně 3 a 4, především supraventrikulárních arytmií jako je tachykardie a sínový flutter/fibrilace, vyšší ve skupině R-CHOP (14 pacientů, 6,9 %) ve srovnání se skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všechny tyto arytmiie se buď vyskytly v souvislosti s infuzí rituximabu nebo souvisely s predisponujícími podmínkami, jako byly horečka, infekce, akutní infarkt myokardu nebo již existujících respiračních a kardiovaskulárních onemocnění. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami R-CHOP a CHOP v incidenci jiných kardiálních událostí stupně 3 a 4, včetně srdečního selhání, infarktu myokardu a manifestace onemocnění koronárních tepen. U CLL byl celkový výskyt srdečních chorob stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 3 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 4 %, FC 4 %).

Respirační systém

Byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, některé s fatálním zakončením.

Neurologické poruchy

V průběhu léčebného období (indukční fáze léčby zahrnující R-CHOP pro maximálně 8 cyklů), čtyři pacienti (2 %) léčení ve skupině R-CHOP všichni s kardiovaskulárními rizikovými faktory, prodělali během prvního léčebného cyklu tromboembolickou cerebrovaskulární příhodu. Ve výskytu dalších tromboembolických příhod nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. Naopak tři pacienti (1,5 %) v rameni CHOP měli cerebrovaskulární příhodu, u všech se objevila v období následného pozorování. U CLL

byl celkový výskyt poruch nervového systému stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 4 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 3 %, FC 3 %).

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, záchvaty křečí a psychické poruchy, s nebo bez průvodní hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovacím vyšetřením mozku. U hlášených případů byly zaznamenány rizikové faktory PRES/RPLS, které zahrnují průvodní onemocnění pacienta, hypertenzi, imunosupresivní léčbu a/nebo chemoterapii.

Gastrointestinální onemocnění

Gastrointestinální perforace v některých případech vedoucí k úmrtí byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali rituximab v léčbě nehodgkinského lymfomu. Ve většině těchto případů byl rituximab podáván s chemoterapií.

Hladiny IgG

V klinických studiích hodnotících udržovací léčbu rituximabem u relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu byl po indukční léčbě medián hladin IgG pod dolní hranicí normy (LLN) (< 7 g/l) v rameni s pouhým sledováním i v rameni s rituximabem. V rameni se sledováním došlo následně k vzestupu mediánu hladiny IgG nad LLN, ale v rameni s rituximabem zůstal nezměněný. Podíl pacientů s hladinami IgG pod LLN byl v rameni s rituximabem přibližně 60 % po celou dobu 2letého léčebného období, zatímco v rameni se sledováním tento podíl poklesl (36 % po 2 letech).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsanych případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u pediatrických pacientů léčených rituximabem, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končily fatálně.

Vybrané skupiny pacientů - Monoterapie rituximabem

Starší pacienti (≥ 65 let)

Incidence nežádoucích účinků všech stupňů a stupně 3/4 byla obdobná ve skupině starších v porovnání s mladšími pacienty (< 65 let).

Pacienti s objemným (buněčným) onemocněním

U pacientů s objemným onemocněním byla zjištěna vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 ve srovnání s pacienty bez rozsáhlého nádorového postižení (25,6 % versus 15,4 %). Incidence jakéhokoli stupně nežádoucích účinků byla mezi oběma skupinami obdobná.

Opakovaná léčba

Procento pacientů hlásících nežádoucí účinek po opětovném zahájení léčby dalšími cykly rituximabu bylo podobné jako procento pacientů uvádějící nežádoucí účinek po prvním podání přípravku (jakýkoliv stupeň a stupeň 3/4 nežádoucích účinků).

Vybrané skupiny pacientů – kombinovaná terapie rituximabem

Starší pacienti (≥ 65 let)

Incidence 3./4. stupně nežádoucích příhod týkajících se krve a lymfatického systému byla u starších pacientů vyšší v porovnání s mladšími pacienty (< 65 let) s dříve neléčenou nebo relabující/refrakterní CLL.

Shrnutí bezpečnostního profilu (revmatoidní artritida)

Celkový bezpečnostní profil rituximabu u revmatoidní artritidy je založen na údajích od pacientů zařazených do klinických studií a na údajích ze sledování přípravku po uvedení na trh.

Bezpečnostní profil rituximabu u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (RA) je shrnutý v bodech níže. V klinických studiích podstoupilo více než 3100 pacientů nejméně jeden léčebný cyklus a bylo sledováno po dobu v rozsahu 6 měsíců až více než 5 let; přibližně 2400 pacientů podstoupilo dva nebo více cyklů léčby, z nichž přes 1000 pacientů podstoupilo více než 5 cyklů léčby. Informace o bezpečnosti shromážděné z údajů po uvedení přípravku na trh odrážejí očekávaný profil nežádoucích účinků, jak byl pozorován v klinických studiích s rituximabem (viz bod 4.4).

Pacientům bylo podáno 2 x 1000 mg rituximabu v odstupu dvou týdnů a dále methotrexát (10-25 mg/týden). Infuze rituximabu byly podávány po intravenózní infuzi 100 mg methylprednisolonu; pacientům byl prednison podáván také perorálně po dobu 15 dní.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Četnosti jsou uvedeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl považován za příhodu související s podáním rituximabu, byla reakce související s infuzí. Celková incidence IRR v klinických studiích byla 23 % po první infuzi a klesala s dalšími infuzemi. Závažné IRR byly méně časté (0,5 % pacientů) a byly pozorovány převážně v průběhu úvodního cyklu léčby. Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích s rituximabem při RA, byly v průběhu poregistračního sledování hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4) a reakce podobné sérové nemoci.

Tabulka 2 Souhrn nežádoucích účinků, které byly hlášeny u pacientů s revmatoidní artritidou léčených rituximabem v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích, močové infekce	bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea pedis			PML, reaktivace viru hepatitidy B
Poruchy krve a lymfatického systému		neutropenie ¹		pozdní neutropenie ²	reakce podobná sérové nemoci
Poruchy imunitního systému	³ reakce související s podáním infuze (hypertenze, nauzea, vyčerpání)		³ reakce související s podáním infuze (generalizovaný otok,		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie, pruritus, kopřivka, podráždění hrdla, návaly horka, hypotenze, rýma, ztuhlost, tachykardie, únava, orofaryngeální bolest, periferní otok, erytém)		bronchospasmus, sípání, otok laryngu, angioneurotický edém, generalizovaný pruritus, anafylaxe, anafylaktoidní reakce)		
Poruchy metabolismu a výživy		hypercholesterolémie			
Psychiatrické poruchy		deprese, úzkost			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	parestézie migréna, závrať, ischias			

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Srdeční poruchy				angina pectoris, fibrilace síní, srdeční selhání, infarkt myokardu	flutter síní
Gastrointestinální poruchy		dyspepsie, průjem, gastroezofageální reflux, ulcerace v ústech, bolest v horní části břicha			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		alopecie			toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), Stevens-Johnsonův syndrom ⁵
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolesti kloubů / muskuloskeletální bolest, artróza, bursitida			
Vyšetření	snížení hladin IgM ⁴	snížení hladin IgG ⁴			

¹ Kategorie četnosti odvozeny z laboratorních hodnot shromážděných z běžných laboratorních měření v klinických studiích.

² Kategorie četnosti odvozeny z údajů po uvedení přípravku na trh.

³ Reakce, které se objeví do 24 hodin po infuzi. Viz též reakce související s podáním infuzí uvedené níže. Reakce související s infuzí mohou být následkem hypersenzitivity a/nebo mechanismu účinku.

⁴ Včetně pozorování shromážděných z běžných laboratorních měření.

⁵ Včetně fatálních případů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Opakované léčebné cykly

Aplikace opakovaných léčebných cyklů je spojena s podobným profilem nežádoucích účinků, jaké byly pozorovány po první expozici. Četnost všech nežádoucích účinků, které následovaly po první expozici rituximabu, byla vyšší v průběhu prvních 6 měsíců a poté klesala. Toto je z větší části přičítáno reakcím souvisejícím s infuzí (které jsou nejčastější v průběhu prvního cyklu léčby), zhoršení RA a infekcím. Všechny tyto reakce byly nejčastější právě v průběhu prvních 6 měsíců léčby.

Reakce související s infuzí

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které následovaly po podání rituximabu v klinických studiích, byly reakce související s infuzí (IRR). Mezi 3189 pacienty léčenými rituximabem prodělalo 1135 (36 %) pacientů nejmeně jednu IRR, přičemž 733/3189 (23 %) pacientů prodělalo IRR po první infuzi při první expozici rituximabu. Incidence IRR klesala u všech následujících infuzí. V klinických studiích prodělalo těžkou IRR méně než 1 % pacientů (17/3189). V souvislosti s IRR nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné CTC (obecná kritéria toxicity, common toxicity criteria) stupně 4 ani úmrtí. Procento příhod CTC stupně 3 a procento IRR, které vedlo k ukončení léčby, klesalo v průběhu následujících cyklů a od 3. cyklu byly tyto příhody vzácné. Premedikace intravenózními glukokortikoidy významně snížila incidenci a závažnost IRR (viz body 4.2 a 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily fatálně.

Ve studii zaměřené na vyhodnocení bezpečnosti zrychlené infuze rituximabu u pacientů s revmatoidní artritidou bylo pacientům se středně těžkou až těžkou aktivní RA, u kterých se nevyskytly závažné reakce související s infuzí v průběhu nebo do 24 hodin od jejich první infuze, umožněno přijímat 2hodinovou infuzi rituximabu intravenózně. Pacienti s anamnézou závažné reakce na infuzi biologickou léčbou RA nesměli být zařazeni. Počet případů, typy a závažnost reakcí souvisejících s infuzí jsou v souladu s dříve pozorovanými údaji. Nebyly pozorovány žádné závažné reakce související s infuzí.

Infekce

U pacientů léčených rituximabem byla celková četnost výskytu infekcí přibližně 94 na 100 pacientoroků. Většinou se jednalo o lehké a středně těžké infekce horních dýchacích cest a infekce močových cest. Incidence těžkých infekcí, nebo infekcí, které vyžadovaly i.v. podání antibiotik, byla přibližně 4 na 100 pacientoroků. Během opakovaných cyklů léčby rituximabem nedocházelo k žádnému významnému zvýšení četností těžkých infekcí. V průběhu klinických studií byly zaznamenány infekce dolních cest dýchacích (včetně pneumonie), které měly podobnou incidenci v rameni s léčbou rituximabem ve srovnání s ramenem kontrolním.

Po podávání rituximabu k léčbě autoimunitních onemocnění byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie s fatálním zakončením. Autoimunitní onemocnění zahrnovala revmatoidní artritidu a autoimunitní onemocnění mimo schválené indikace, včetně systémového lupus erythematoses (SLE) a vaskulitidy.

U pacientů s nehodgkinskými lymfomy, kteří jsou léčeni rituximabem v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií, byly hlášeny případy reaktivace viru hepatitidy B (viz Nehodgkinské lymfomy). Příklad reaktivace infekce virem hepatitidy B byl také velmi vzácně hlášen u pacientů s RA léčených rituximabem (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

U pacientů léčených rituximabem byly těžké kardiální účinky zaznamenány s četností 1,3 na 100 pacientoroků ve srovnání s 1,3 na 100 pacientoroků ve skupině pacientů dostávajících placebo. Procento pacientů, kteří prodělali srdeční nežádoucí účinky (všechny nebo těžké) se v průběhu opakovaných cyklů léčby nezvyšovalo.

Neurologické příhody

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) / syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Známky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, záchvaty křečí a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Neutropenie

Výskyt příhod neutropenie byl pozorován při léčbě rituximabem, z nichž většina byla přechodná a lehká nebo středně těžká. Neutropenie se může objevit několik měsíců po podání rituximabu (viz bod 4.4).

V placebem kontrolovaných obdobích klinických studií se u 0,94 % (13/1382) pacientů léčených rituximabem a u 0,27 % (2/731) pacientů, jimž bylo podáváno placebo, rozvinula závažná neutropenie.

Neutropenické příhody, včetně závažné pozdní neutropenie a přetrvávající neutropenie, byly vzácně hlášeny po uvedení přípravku na trh, některé z nich byly spojeny s infekcemi končícími fatálně.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně.

Laboratorní odchylky

Hypogamaglobulinemie (IgG nebo IgM pod dolní hranici normy) byla pozorována u pacientů s RA léčených rituximabem. Po rozvoji nízkých IgG nebo IgM nebyla míra celkových infekcí nebo závažných infekcí zvýšena (viz bod 4.4).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsanych případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u

pediatrických pacientů léčených rituximabem, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Shrnutí bezpečnostního profilu (granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou)

V klinické studii u granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy bylo 99 pacientů léčeno rituximabem (375 mg/m², jednou týdně po dobu 4 týdnů) a glukokortikoidy (viz bod 5.1).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 3 byly všechny nežádoucí účinky, které se objevily s incidencí $\geq 5\%$ ve skupině léčené rituximabem.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky, které se v pivotní klinické studii v 6 měsících vyskytly u $\geq 5\%$ pacientů léčených rituximabem a s vyšší četností než u druhé srovnávací skupiny

Tělesný systém Nežádoucí účinek	Rituximab (n=99)
Infekce a infestace	
Infekce močových cest	7 %
Bronchitida	5 %
Herpes zoster	5 %
Nazofaryngitida	5 %
Poruchy krve a lymfatického systému	
Trombocytopenie	7 %
Poruchy imunitního systému	
Syndrom uvolňování cytokinů	5 %
Poruchy metabolismu a výživy	
Hyperkalemie	5 %
Psychiatrické poruchy	
Insomnie	14 %
Poruchy nervového systému	
Závratě	10 %
Tremor	10 %
Cévní poruchy	
Hypertenze	12 %
Návaly horka	5 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	12 %
Dušnost	11 %
Epistaxe	11 %
Nazální překrvení	6 %
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	18 %
Dyspepsie	6 %
Zácpa	5 %
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Akné	7 %
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Svalové spasmy	18 %
Artralgie	15 %

Bolest zad	10 %
Svalová slabost	5 %
Muskuloskeletální bolest	5 %
Bolest končetin	5 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Periferní edém	16 %
Vyšetření	
Pokles hemoglobinu	6 %

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly v klinické studii s GPA a MPA definovány jako jakákoli nežádoucí příhoda, která se objevila v průběhu 24 hodin po podání infuze a která byla zkoušejícím považována za nežádoucí příhodu související s infuzí u populace hodnocené z důvodu bezpečnosti. Rituximabem bylo léčeno 99 pacientů a 12 % z nich zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek související s infuzí. Všechny nežádoucí účinky související s infuzí byly stupně 1 nebo 2 podle NCI-CTC. Nejčastější nežádoucí účinky související s infuzí zahrnovaly syndrom uvolňování cytokinů, závažná horečka, podráždění v hrdle a tremor. Rituximab byl podáván v kombinaci s intravenózními glukokortikoidy, které mohou incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižovat.

Infekce

U 99 pacientů léčených rituximabem byl celkový výskyt infekce přibližně 237 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 197-285) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Infekce byly převážně lehké až středně těžké a byly zastoupeny většinou infekcemi horních cest dýchacích, herpes zoster a infekcemi močových cest.

Výskyt závažných infekcí byl přibližně 25 na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí ve skupině léčené rituximabem byla pneumonie s četností 4 %.

Malignity

Incidence malignit u pacientů léčených rituximabem v klinické studii s GPA a MPA byla 2,00 na 100 pacientoroků při běžném uzavření dat ze studie (kdy poslední pacient dokončil období následného sledování). Na základě poměrů standardizované incidence se zdá incidence maligních onemocnění podobná incidenci, která byla dříve zaznamenána u pacientů s vaskulitidou spojenou s ANCA.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Kardiální příhody se vyskytovaly s četností přibližně 273 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 149-470) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Výskyt závažných kardiálních příhod byl 2,1 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 3-15). Nejčastěji hlášenými příhodami byly tachykardie (4 %) a fibrilace síní (3 %) (viz bod 4.4).

Neurologické příhody

Při autoimunitních chorobách byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) / syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Známky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolesti hlavy, záchvaty křečí a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Reaktivace hepatitidy B

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou léčených rituximabem hlášen malý počet případů reaktivace hepatitidy B, z nichž některé končily fatálně.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou, kteří byli léčeni rituximabem, byla pozorována hypogamaglobulinemie (IgA, IgG nebo IgM pod dolní hranicí normálních hodnot). V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící noninferioritu přípravku mělo ve skupině léčené rituximabem v 6. měsíci 27 %, 58 % resp. 51 % pacientů s původně normálními hladinami imunoglobulinů nízké hladiny IgA, IgG resp. IgM ve srovnání s 25 %, 50 % resp. 46 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem. Celkový výskyt infekcí nebo závažných infekcí u pacientů s nízkou hladinou IgA, IgG nebo IgM nebyl zvýšen.

Neutropenie

V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící noninferioritu rituximabu u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou se u 24 % pacientů ve skupině léčené rituximabem (jeden cyklus) a 23 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem objevila neutropenie stupně 3 nebo vyšší dle CTC. Neutropenie nebyla spojena s pozorovaným zvýšením závažných infekcí u pacientů léčených rituximabem. Vliv opakovaných cyklů rituximabu na rozvoj neutropenie u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou nebyl v klinických studiích hodnocen.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevenův-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinických studií u lidí jsou dostupné omezené zkušenosti s podáním dávek vyšších než je schválená dávka intravenózního rituximabu. Dosud nejvyšší intravenózní dávka rituximabu testovaná u člověka je 5000 mg (2250 mg/m²), testovaná ve studii se zvyšováním dávek u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. Nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní signály.

U pacientů, u kterých se vyskytl předávkování, musí být okamžitě přerušena infuze a musí být pečlivě sledováni.

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno pět případů předávkování rituximabem. Ve třech případech nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Dva nežádoucí účinky, které byly hlášeny, byly chřipkovité (flu-like) příznaky při dávce 1,8 g rituximabu a fatální respirační selhání při dávce 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC02

Přípravek Rituzena je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab se specificky váže na transmembránový antigen CD20, což je neglykosylovaný fosfoprotein vyskytující se na pre-B a zralých B-lymfocytech. Tento antigen je exprimován na > 95 % všech B buněk ne Hodgkinových lymfomů.

CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech, ale není přítomen na hematopoetických kmenových buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních tkáních. Antigen se po navázání protilátky neinternalizuje a není také uvolňován z povrchu buňky. CD20 necirkuluje v plazmě jako volný antigen a tedy nevzniká kompetice o navázání protilátek.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B-lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B-lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (complement-dependent cytotoxicity, CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fc γ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD20 přítomný na B lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Počet B-lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky rituximabu. U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (s mediánem doby do zotavení až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se počet periferních B-buněk snížil na < 10 buněk/ μ l po dvoutýdenním podávání infuzí rituximabu 375 mg/m² a na této úrovni zůstal u většiny pacientů po dobu dalších 6 měsíců. U většiny pacientů (81 %) se po 12 měsících prokázaly známky návratu B-buněk s počtem > 10 buněk/ μ l, po 18 měsících se počet zvýšil u 87 % pacientů.

Klinické zkušenosti v léčbě nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Folikulární lymfom

Monoterapie

Úvodní terapie 4 dávky, jedna týdně
V pivotní studii bylo léčeno 166 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízcem maligním nebo folikulárním B nehodgkinským lymfomem. Pacienti dostávali dávku 375 mg/m² rituximabu podávaného ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) byl v populaci všech zařazených pacientů (intent-to-treat - ITT) zaznamenán ve 48 % (C₉₅ 41 % - 56 %) případů, přičemž v 6 % případů se jednalo o odpověď úplnou (CR), v 42 % o odpověď částečnou (PR). Projikovaný medián doby do progresu onemocnění (TTP) byl u pacientů s léčebnou odpovědí stanoven na 13,0 měsíců. V analýze podskupin byla celková míra přežití vyšší u pacientů, jejichž onemocnění bylo řazeno dle IWF (International Working Formulation) do skupiny histologických podtypů B, C a D v porovnání se skupinou A (58 % vs. 12 %), vyšší u nemocných, jejichž největší zjištělá nádorová léze ve svém nejdelším rozměru měřila < 5 cm v porovnání s těmi, u kterých byl průměr tumoru > 7 cm (53 % vs. 38 %) a vyšší u pacientů s chemosenzitivním relapsem v porovnání s pacienty s chemorezistentním relapsem (definováno jako trvání odpovědi méně než 3 měsíce) (50 % vs. 22 %). Odpověď na léčbu u pacientů, kteří prodělali autologní transplantaci kostní dřeně (ABMT), nastala v 78 % případů oproti 43 % u pacientů bez ABMT. Věk, pohlaví, typ lymfomu, iniciační diagnóza, přítomnost nebo absence objemného onemocnění, normální nebo vyšší hodnota LDH či extranodální onemocnění neměly na odpověď na rituximab statisticky významný vliv (Fisherův exaktní test). Statisticky signifikantní korelace (p = 0,0186) byla zjištěna u nemocných s infiltrací kostní dřeně - léčebná odpověď u pacientů s postižením kostní dřeně byla zaznamenána ve 40 %, u nemocných bez infiltrace v 59 %. Tato korelace ale nebyla potvrzena v krokové regresní analýze, ze které jako prognosticky významné vycházejí tyto faktory: histologický typ, bcl-2 pozitivita při zahájení léčby, rezistence na poslední chemoterapii a objemné onemocnění.

Úvodní terapie 8 dávek, jedna týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo celkem 37 pacientů s relabujícím nebo chemoresistentním lymfomem nízkého stupně malignity nebo s folikulárním B buněčným NHL léčeno rituximabem v dávce 375 mg/m², podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu osmi po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 57 % (95 % interval spolehlivosti (CI) 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %), předpokládaná střední doba do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byla 19,4 měsíce (rozmezí 5,3-38,9 měsíce).

Úvodní terapie, objemné onemocnění, 4 dávky, jedna týdně

Byla hodnocena souhrnná data ze tří různých studií, kde bylo léčeno 39 pacientů s relabujícím nebo chemoresistentním objemným onemocněním (rozměr jedné léze ≥ 10 cm v průměru), s nízkomaligními lymfomy nebo s folikulárním B-NHL. Pacienti byli léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m², podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 36 % (CI_{95%} 21 % - 51 %; CR 3 %, PR 33 %), projikovaný medián doby do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byl 9,6 měsíce (rozmezí 4,5-26,8 měsíce).

Opakovaná léčba 4 dávky, jedna týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo zařazeno 58 pacientů s relabujícím nebo chemoresistentním nízkomaligním lymfomem nebo folikulárním B-buněčným NHL s prokazatelnou odpovědí na předchozí terapii rituximabem, kteří byli opakovaně léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m², podávaným v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Tři z těchto pacientů dostali před zařazením dva cykly rituximabu, byli tedy ve čtvrtém cyklu. Dva pacienti byli ve studii opakovaně léčeni dvakrát. Celkem tedy bylo hodnoceno 50 opakovaných léčebných cyklů, ORR byla 38 % (CI_{95%} 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR) s projikovaným mediánem TTP pro pacienty s léčebnou odpovědí 17,8 měsíce (rozmezí 5,4-26,6). Srovnání s TTP pacientů léčených rituximabem poprvé (TTP 12,4 měsíce) vychází příznivěji pro opakovanou léčbu.

Iniciální léčba v kombinaci s chemoterapií

V otevřené randomizované studii bylo randomizováno celkem 322 pacientů s dříve neléčeným folikulárním lymfomem do skupiny léčené buď chemoterapií CVP (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do celkové dávky maximálně 2 mg v den 1, prednisolon 40 mg/m²/den ve dnech 1-5) opakující se každé 3 týdny do celkového počtu 8 cyklů, nebo do skupiny léčené rituximabem (375 mg/m²) v kombinaci s CVP (R-CVP). Rituximab byl podáván první den každého léčebného cyklu. Celkem bylo léčeno a z pohledu účinnosti analyzováno 321 pacientů (162 R-CVP a 159 CVP). Medián sledování byl 53 měsíce. Léčba R-CVP vedla proti CVP k signifikantnímu zlepšení primárního cílového parametru studie - doby do selhání léčby (27 měsíců proti 6,6 měsícům, $p < 0,0001$, log-rank test). Ve R-CVP skupině byla zaznamenána signifikantně ($p < 0,0001$, chí kvadrát test) vyšší odpověď lymfomu na léčbu (CR, CRu, PR) proti skupině CVP (80,9 % proti 57,2 %). Léčba kombinací R-CVP ve srovnání s CVP významně prodloužila dobu do progresu choroby či úmrtí, 33,6 měsíce oproti 14,7 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Medián trvání odpovědi byl ve skupině R-CVP 37,7 měsíce, ve skupině CVP byl 13,5 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test).

Srovnání celkového přežití mezi léčebnými skupinami ukázalo významný klinický rozdíl: ($p = 0.029$, log-rank test stratifikovaný dle center): míra přežití po 53 měsících byla u pacientů v rameni R-CVP 80,9 %, zatímco u pacientů v rameni CVP to bylo 71,1 %.

Výsledky tří dalších randomizovaných studií, které použily rituximab v kombinaci s jiným chemoterapeutickým režimem než CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon α) také prokázaly významné zlepšení míry odpovědi, na čase závislých parametrů, i celkového přežití. Klíčové výsledky všech 4 studií jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 Shrnutí klíčových výsledků 4 randomizovaných studií fáze III hodnotících přínos rituximabu s různými chemoterapeutickými režimy u folikulárního lymfomu.

Studie	Léčba, počet pacientů	Střední doba sledování, měsíce	ORR %	CR %	Medián doby TTF/PFS/EFS měsíce	Míra OS %
--------	-----------------------	--------------------------------	-------	------	--------------------------------	-----------

Studie	Léčba, počet pacientů	Střední doba sledování, měsíce	ORR %	CR %	Medián doby TTF/PFS/EFS měsíce	Míra OS %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 měsíce 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 roků Nedosažen p < 0,001	18 měsíců 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 nedosažen p < 0,0001	48 měsíců 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 nedosažen p < 0,0001	42 měsíce 84 91 p = 0,029

EFS – Přežití bez příhody

TTP – Doba do progresu či úmrtí

PFS – Přežití bez progresu

TTF – Doba do selhání léčby

Míra OS – Míra přežití v době analýz

Difúzní velkobuněčný ne Hodgkinův lymfom z B buněk

399 dosud neléčených starších pacientů (věk 60 až 80 let) s diagnostikovaným difúzním velkobuněčným B-ne Hodgkinovým lymfomem bylo v rámci randomizované, otevřené studie léčeno osmi cykly standardní chemoterapie CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² den 1, doxorubicin 50 mg/m² den 1, vinkristin 1,4 mg/m² den 1 do maximální dávky 2 mg a prednisolon 40 mg/m²/den podávaný ve dnech 1-5) aplikované v intervalu 3 týdnů po osmi cykly nebo rituximab s chemoterapií CHOP (R-CHOP). Přípravek Rituzena byl podáván první den každého léčebného cyklu.

Závěrečná analýza účinnosti byla provedena u všech randomizovaných pacientů (197 CHOP, 202 R-CHOP) a medián trvání následného sledování byl přibližně 31 měsíců. Obě skupiny byly vyrovnané s ohledem na charakteristiku a pokročilost onemocnění na počátku léčby. Závěrečná analýza potvrdila, že léčebný režim R-CHOP byl spojen s klinicky relevantním a statisticky významným prodloužením přežití bez výskytu nežádoucích příhod (což byl hlavní parametr účinnosti, kde příhodou bylo úmrtí, relaps nebo progres onemocnění, nebo zahájení nové léčby lymfomu) (p = 0,0001). Medián trvání bezpříznakového období stanovený metodou Kaplan-Meier byl 35 měsíců ve skupině léčené režimem R-CHOP, ve srovnání s 13 měsíci ve skupině léčené režimem CHOP, což představuje snížení rizika o 41 %. Celkové přežití ve 24 měsíci bylo 68,2 % ve skupině léčené R-CHOP ve srovnání s 57,4 % ve skupině léčené režimem CHOP. Následná analýza trvání celkového přežití, provedená s mediánem doby následného sledování 60 měsíců, potvrdila větší prospěšnost R-CHOP než CHOP (p = 0,0071), což představuje snížení rizika o 32 %.

Analýza všech sekundárních parametrů (míra odpovědi, přežití bez známek progresu, přežití bez známek nemoci, trvání odpovědi) ověřila léčebný účinek R-CHOP ve srovnání s CHOP. Míra úplné odpovědi na léčbu po 8 cyklech byla 76,2 % ve skupině léčené R-CHOP a 62,4 % ve skupině léčené CHOP (p = 0,0028). Riziko progresu nemoci se snížilo o 46 % a riziko relapsu o 51 %. Ve všech podskupinách pacientů (pohlaví, věk, IPI korigovaný na věk, stadium nemoci dle Ann Arbor, ECOG, β_2 2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomy, objemná choroba, mimouzlinová manifestace, postižení kostní dřeně) byly poměry rizik pro asymptomatické přežití a celkové přežití (R-CHOP oproti CHOP) nižší než 0,83 a 0,95. Režim R-CHOP byl spojen se zlepšeným výsledkem léčby u vysoce rizikových a nízkorizikových pacientů podle IPI korigovaného na věk.

Klinické laboratorní nálezy

U 67 pacientů vyšetřovaných pro přítomnost HAMA (protilátky proti myším antigenům) nebyla zaznamenána žádná odpověď. Z 356 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost HACA (human anti-

chimeric antibody) bylo 1,1 % pozitivních (4 pacienti).

Chronická lymfocytární leukemie

Ve dvou otevřených, randomizovaných studiích bylo celkem 817 dosud neléčených pacientů a 552 pacientů s relabující/refrakterní CLL randomizováno k léčbě buď chemoterapií FC (fludarabin 25 mg/m², cyklofosamid 250 mg/m², dny 1-3) podávané každé 4 týdny v 6 cyklech nebo k léčbě rituximabem v kombinaci s chemoterapií FC (R-FC). Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² během prvního dne prvního cyklu před chemoterapií a v dávce 500 mg/m² v den 1 následných léčebných cyklů. Ze studie s relabující/refrakterní CLL byli vyloučeni pacienti, kteří byli dříve léčeni monoklonálními protilátkami nebo kteří nereagovali (definováno jako nedosažení částečné remise po dobu nejméně 6 měsíců) na léčbu fludarabinem nebo jakýmkoliv nukleosidovým analogem. Analýza účinnosti byla provedena u 810 pacientů (403 R-FC, 407 FC) ze studie s první linií léčby (tabulka 5a a tabulka 5b) a u 552 pacientů (276 R-FC, 276 FC) ze studie s relabující/refrakterní CLL (viz tabulka 5).

Ve studii s první linií léčby při mediánu doby sledování 48,1 měsíce byl medián přežití bez progresse ve skupině R-FC 55 měsíců a ve skupině FC 33 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Analýza celkového přežití nadále prokazuje významný přínos léčby R-FC oproti samotné chemoterapii FC ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabulka 5a). Přínos ve smyslu prodloužení PFS byl konzistentně pozorován ve většině podskupin pacientů analyzovaných na základě vstupního rizika choroby (tj. předstádí choroby dle Bineta A-C) (tabulka 5b).

Tabulka 5a Léčba chronické lymfocytární leukemie v první linii
Přehled výsledků účinnosti pro rituximab plus FC vs. samotné FC - medián doby sledování 48,1 měsíce

Parametr účinnosti	Odhad střední doby do příhody dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresse (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0319	27 %
Přežití bez příhody	41,3	51,8	< 0,0001	44 %
Léčebná odpověď (CR, nPR, či PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Četnost CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvání odpovědi*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Přežití bez známk choroby (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Doba do další léčby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Analýza léčebné odpovědi a míry CR pomocí Chí-kvadrátového testu. NR: nedosaženo; n.a.: není použitelné

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR

**: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR

Tabulka 5b První linie léčby chronické lymfocytární leukemie
Poměry rizik pro přežití bez progresse podle stadia dle Bineta (ITT) – medián doby sledování 48,1 měsíce

Přežití bez progresse (PFS)	Počet pacientů		Poměr rizik (95 % CI)	p-hodnota (Wald test, neadjustovaný)
	FC	R-FC		
Stadium A dle Bineta	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium B dle Bineta	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stadium C dle Bineta	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Interval spolehlivosti

Ve studii s relabující/refrakterní CLL bylo přežití bez progresse (primární cílový parametr) 30,6 měsíců

ve skupině R-FC a 20,6 měsíců ve skupině FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Prospěch PFS byl pozorován u téměř všech pacientů analyzovaných subskupin podle rizika onemocnění na začátku studie. Mírné, ale ne významné zlepšení v celkovém přežití bylo zaznamenáno v rameni R-FC v porovnání s FC.

Tabulka 6 Léčba relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie – shrnutí výsledků účinnosti rituximabu s FC v porovnání s FC samotným (medián doby sledování 25,3 měsíců).

Parametr účinnosti	Odhad mediánu doby do příhody dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové přežití	51,9	NR	0,2874	1 %
Přežití bez příhody	19,3	28,7	0,0002	26 %
Léčebná odpověď* (CR, nPR, či PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Míry CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvání odpovědi *				
Přežití bez známek choroby (DFS)**	27,6	39,6	0,0052	31 %
	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Doba do další léčby	34,2	NR	0,0024	35 %

Analýza léčebné odpovědi a míry CR pomocí Chí-kvadrátového testu. NR: nedosaženo n.a.: není použitelné

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR;

**: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR;

Výsledky z dalších podpůrných studií, které využívaly v léčbě CLL rituximab v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy u dříve neléčených a/nebo relabujících/refrakterních pacientů s CLL (zahrnující CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin a fludarabin) také ukázaly vysokou míru úplných odpovědí s přínosem ohledně PFS, i když s mírně vyšší toxicitou (zvláště myelotoxicitou). Tyto studie podporují užití rituximabu s jakoukoli chemoterapií.

Údaje od přibližně 180 pacientů předléčených rituximabem prokázaly klinický prospěch (včetně CR) a podporují opakovanou léčbu rituximabem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s folikulárním lymfomem a chronickou lymfocytární leukémií. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Klinické zkušenosti u granulomatózy s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) a mikroskopické polyangiitidy

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící noninferioritu přípravku bylo zařazeno a léčeno celkem 197 pacientů ve věku 15 let nebo starších se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (75 %) a mikroskopickou polyangiitidou (24 %).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď perorálním cyklofosfamidem v dávce 2 mg/kg/den podávané denně po dobu 3-6 měsíců, nebo k léčbě rituximabem (375 mg/m²) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Všichni pacienti v rameni s cyklofosfamidem dostávali udržovací léčbu azathioprinem v průběhu období následného sledování. Pacienti v obou ramenech dostávali pulsní intravenózní (i.v.) léčbu methylprednisolonem v denní dávce 1000 mg (nebo ekvivalentní dávku jiného glukokortikoidu) po dobu 1-3 dnů, po které následovala perorální léčba prednisonem (1 mg/kg/den s maximální dávkou nepřesahující 80 mg/den). Léčba prednisonem musela být ukončena do 6 měsíců od

zahájení studijní léčby.

Primárním výsledkem bylo dosažení úplné remise v 6. měsíci definované jako BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 a vysazení léčby glukokortikoidy. Předem určená hranice noninferiority pro rozdíl v léčbě byla 20 %. Studie prokázala noninferioritu rituximabu vůči cyklofosfamidu u úplné remise (CR) v 6. měsíci léčby (tabulka 7).

Účinnost byla pozorována jak u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním, tak i u pacientů s relabujícím onemocněním (tabulka 8).

Tabulka 7 Procento pacientů, kteří dosáhli úplné remise v 6. měsíci (populace všech zařazených pacientů - intent-to-treat population*)

	Rituximab (n = 99)	Cyklofosamid (n = 98)	Rozdíl v léčbě (rituximab-cyklofosamid)
Míra	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b CI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- CI = interval spolehlivosti

* Nejhorší zaznamenaný případ

^a Non-inferiorita byla prokázána, protože nižší hranice (-3,2 %) byla vyšší než předem stanovená hranice noninferiority (-20 %).

^b 95,1 % hladina spolehlivosti odpovídá dalšímu 0,001 alfa k výpočtu průběžné analýzy účinnosti.

Tabulka 8 Úplná remise v 6. měsíci podle stavu onemocnění

	Rituximab	Cyklofosamid	Rozdíl (CI 95 %)
Všichni pacienti	n = 99	n = 98	
Nově diagnostikovaní	n = 48	n = 48	
Relabující	n = 51	n = 50	
Úplná remise			
Všichni pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Nově diagnostikovaní	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6; 15,3)
Relabující	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

u pacientů s chybějícími údaji se použil nejhorší zaznamenaný případ.

Úplná remise ve 12 a 18 měsících

Ve skupině léčené rituximabem dosáhlo úplné remise 48 % pacientů ve 12 měsících a 39 % pacientů v 18 měsících. U pacientů léčených cyklofosfamidem (následovaným azathioprinem k udržení úplné remise) dosáhlo úplné remise 39 % pacientů ve 12 měsících a 33 % pacientů v 18 měsících. Od 12. do 18. měsíce bylo ve skupině léčené rituximabem pozorováno 8 relapsů, ve srovnání s 4 relapsy ve skupině léčené cyklofosfamidem.

Opakovaná léčba rituximabem

Na základě hodnocení zkoušejícím podstoupilo 15 pacientů druhý cyklus léčby rituximabem k léčbě relapsu aktivity onemocnění, ke kterému došlo mezi 6 a 18 měsíci po prvním cyklu léčby rituximabem. Omezené údaje ze současné studie znemožňují hodnocení týkající se účinnosti následných cyklů léčby rituximabem u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou.

Následná imunosupresivní léčba může být obzvláště vhodná u pacientů s rizikem relapsu (např. s dřívějším relapsem v minulosti a granulomatózou s polyangiitidou nebo pacienti s rekonstitucí B lymfocytů kromě sledování PR3-ANCA). Pokud bylo dosaženo remise použitím rituximabu, může se zvážet následná imunosupresivní léčba jako prevence relapsu. Nebyla prokázána účinnost a bezpečnost udržovací terapie rituximabem.

Laboratorní vyšetření

Celkem 23/99 (23 %) pacientů léčených rituximabem v této studii bylo HACA pozitivních do 18.

měsíce. Žádný z 99 pacientů léčených rituximabem nebyl HACA pozitivní při screeningu. Klinický význam tvorby HACA u pacientů léčených rituximabem není zřejmý.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nehodgkinské lymfomy

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 298 pacientů s NHL, kteří dostali jednu či více infuzí rituximabu samostatně či v kombinaci s chemoterapií CHOP (použité dávky rituximabu se pohybovaly v rozmezí od 100 do 500 mg/m²), byly hodnoty nespecifické clearance (CL₁), specifické clearance (CL₂) pravděpodobně ovlivněné B buňkami či nádorovou náloží a centrálním distribučním objemem (V₁) odhadnuty v typické populaci na 0,14 l/den, 0,59 l/den a 2,7 l, v uvedeném pořadí. Odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu rituximabu byl 22 dní (rozmezí 6,1-52 dní). Vstupní hodnota počtu CD19 pozitivních buněk a velikost měřitelných nádorových ložisek zřejmě přispěla k variabilitě hodnoty CL₂ pro rituximab u hodnot získaných od 161 pacientů, kteří dostali intravenózní dávku 375 mg/m² ve 4 týdenních dávkách. Pacienti s vyšším počtem CD19 pozitivních buněk nebo nádorových ložisek měli vyšší hodnotu CL₂. I po korekci hodnot na počet CD19 pozitivních buněk a velikost nádorových ložisek však přetrvávala velká interindividuální variabilita hodnot CL₂. Hodnota V₁ byla ovlivněna hodnotou tělesného povrchu (BSA, body surface area) a terapií CHOP. Tato variabilita hodnoty V₁ (27,1 % a 19,0 %) ovlivněná BSA (1,53 do 2,32 m²) a současnou terapií CHOP byla relativně malá. Věk, pohlaví a stav tělesné aktivity dle WHO nijak neovlivnily farmakokinetiku rituximabu. Tato analýza naznačuje, že úprava dávky rituximabu by u žádné z testovaných proměnných pravděpodobně nevedla k zásadnímu omezení jeho farmakokinetické variability.

Rituximab podávaný v dávce 375 mg/m² formou intravenózní infuze ve 4 dávkách s týdenním intervalem 203 pacientům s NHL dosud neléčeným rituximabem měl za výsledek střední hodnotu C_{max} po čtvrté infuzi 486 µg/ml (rozmezí od 77,5 do 996,9 µg/ml). Rituximab byl zjištěitelný v séru pacientů 3-6 měsíců po ukončení léčby.

Po podání rituximabu v dávce 375 mg/m² ve formě intravenózní infuze v 8 infuzích v týdenních odstupech 37 pacientům s NHL se zvyšovala střední hodnota C_{max} s každou následnou infuzí, v rozpětí od 243 µg/ml (rozmezí 16-582 µg/ml) po první infuzi, až do 550 µg/ml (rozmezí 171-1177 µg/ml) po osmé infuzi.

Farmakokinetický profil rituximabu podávaného v 6 infuzích v dávce 375 mg/m² v kombinaci s 6 cykly chemoterapie CHOP byl podobný profilu rituximabu podávaného samostatně.

Chronická lymfocytární leukémie

Rituximab byl u pacientů s CLL podáván pomocí intravenózní infuze v prvním cyklu v dávce 375 mg/m² s následným zvýšením dávky na 500 mg/m² v každém z 5 dalších cyklů v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem. Průměrná C_{max} (N = 15) byla 408 µg/ml (rozmezí 97-764 µg/ml) po páté infuzi 500 mg/m² a průměrný terminální poločas byl 32 dní (rozmezí 14-62 dní).

Rheumatoidní artritida

Po podání dvou intravenózních infuzí 1000 mg rituximabu v odstupu dvou týdnů byl průměr terminálního poločasu 20,8 dne (rozmezí 8,58 až 35,9 dne), průměrná systémová clearance 0,23 l/den (rozmezí 0,091 až 0,67 l/den), průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu 4,6 l (rozmezí 1,7 až 7,5 l). Populační farmakokinetickou analýzou při použití stejných dat byly získány obdobné průměrné hodnoty systémové clearance (0,26 l) a poločasu (20,4 dne). Z populačních farmakokinetických analýz vyplynulo, že BSA a pohlaví byly nejdůležitějšími proměnnými pro vysvětlení variability farmakokinetických parametrů mezi pacienty. Po úpravě hodnot vzhledem k BSA vykazovali muži větší objem distribuce a rychlejší clearance než ženy. Farmakokinetické rozdíly spojené s pohlavím nebyly považovány za klinicky relevantní a nevyžadovaly úpravu dávky. U pacientů s jaterním poškozením nebo renální nedostatečností nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg intravenózně v den 1 a 15 ve čtyřech studiích. Ve všech těchto studiích byla farmakokinetika rituximabu přímo úměrná dávce v celém hodnoceném rozmezí dávek. Průměrná C_{max} sérového rituximabu se po podání první infuze pohybovala v rozmezí 157 až 171 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 298 do 341 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. Po druhé infuzi se průměrná C_{max} pohybovala v rozmezí od 183 do 198 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 355 do 404 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální poločas eliminace se pohyboval v rozmezí od 15. do 16. dne při dávce 2 x 500 mg a 17 až 21 dnů při dávce 2 x 1000 mg. Průměrná C_{max} byla o 16 až 19 % vyšší po podání druhé infuze v porovnání s první infuzí u obou dávek.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg i.v. při opakovaném zahájení léčby ve druhém léčebném cyklu. Průměrná C_{max} sérového rituximabu po první infuzi byla 170 až 175 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a 317 až 370 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. C_{max} po podání druhé infuze byla 207 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 377 do 386 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální eliminační poločas po druhé infuzi po druhém cyklu byl 19 dnů při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 21 do 22 dnů při dávce 2 x 1000 mg. Farmakokinetické parametry rituximabu byly srovnatelné v obou cyklech léčby.

U populace s nedostatečnou odpovědí na anti-TNF terapii byly farmakokinetické parametry po podání stejných dávek rituximabu (2 x 1000 mg i.v., v odstupu 2 týdnů) podobné, s průměrnou maximální sérovou koncentrací 369 $\mu\text{g/ml}$ a průměrným poločasem 19,2 dne.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů od 97 pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou, kteří byli léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m^2 jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 23 dnů (rozmezí 9-49 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,313 l/den (rozmezí 0,116-0,726 l/den) resp. 4,50 l (rozmezí 2,25-7,33 l). Farmakokinetické parametry rituximabu u těchto pacientů se zdají podobné parametrům pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rituximab se ukázal jako látka vysoce specifická k CD20 antigenu na B-lymfocytech. Studie prováděné na opicích rodu cynomolgus neprokázaly jiný druh toxicity než očekávanou farmakologickou depleci B-lymfocytů v periferní krvi a v lymfatických tkáních.

Studie vývojové toxicity byly provedeny u opic rodu cynomolgus při podávání dávek do 100 mg/kg (20. - 50. den březosti) a neprokázaly žádnou embryotoxicitu pro plod, která by byla spojena s rituximabem. V závislosti na dávce přípravku však byla pozorována farmakologická deplece B-lymfocytů v lymfatických orgánech plodu, která přetrvávala postnatálně a byla doprovázena snížením hladiny IgG u narozených opic. Počet B-lymfocytů se u těchto zvířat vrátil k normální hodnotě během 6 měsíců po narození a nedošlo ke snížené reakci na imunizaci.

Standardní testy pro vyšetření mutagenity nebyly prováděny, neboť tyto testy nejsou pro tento typ molekuly relevantní. Dlouhodobé studie na zvířatech, které by měly určovat kancerogenní potenciál rituximabu, nebyly provedeny.

Nebyly provedeny konkrétní studie stanovující účinky rituximabu na fertilitu. V obecných studiích toxicity na opicích rodu cynomolgus nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na reprodukční orgány samců či samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mezi rituximabem a vaky či infuzními soupravami z polyvinylchloridu nebo polyethylenu nebyla pozorována inkompatibilita.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný přípravek

Připravený infuzní roztok rituximabu je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně pak 12 hodin při pokojové teplotě (nepřesahující 30 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s pryžovou zátkou, obsahující 100 mg rituximabu v 10 ml. Jedno balení obsahuje 2 injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Rituzena je připravený ve sterilní, nepyrogenní lahvičce pro jedno použití bez konzervačních látek.

Asepticky se nataná do stříkačky potřebné množství přípravku Rituzena a zředí se na vypočítanou koncentraci rituximabu 1 až 4 mg/ml v infuzním vaku obsahujícím sterilní, apyrogenní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo vodný roztok 5% glukózy. Aby se výsledný roztok dobře promíchal, je nutné jemně obrátit vak vzhůru nohama, aby se nevytvořila pěna. Zvláštní péče musí být věnována sterilitě připravovaných roztoků. Jelikož léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální nebo bakteriostatické konzervační látky, musí se dodržovat aseptické postupy. Léčivý přípravek k parenterálnímu použití má být ještě před aplikací vizuálně zkontrolován z hlediska obsahu pevných částic a změny barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1206/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rituzena 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 500 mg.

Jeden ml koncentrátu obsahuje rituximabum 10 mg.

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimérická myší/lidská monoklonální protilátka. Jde o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu. Protilátka je produkována suspenzí uměle kultivovaných savčích buněk (ovariální buňky čínských křečků) a je purifikována afinitní chromatografií a iontoměničem. Případně přítomné viry jsou v průběhu výroby odstraněny a inaktivovány. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rituzena se používá k léčbě dospělých pacientů v následujících indikacích:

Nehodgkinský lymfom (NHL)

Přípravek Rituzena je indikován k léčbě dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stadia v kombinaci s chemoterapií.

Přípravek Rituzena v monoterapii je indikován k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem III.-IV. klinického stadia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemorezistentní.

Přípravek Rituzena je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) indikován k léčbě nemocných s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným nehodgkinským maligním lymfomem z B buněk.

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Přípravek Rituzena je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní CLL. K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti u pacientů dříve léčených monoklonálními protilátkami včetně přípravku Rituzena nebo u pacientů nereagujících na předchozí léčbu přípravkem Rituzena a chemoterapií.

Viz bod 5.1 pro další informace.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Přípravek Rituzena je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k indukci remise u dospělých pacientů se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Rituzena má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného lékaře a v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci (viz bod 4.4).

Před každým podáním přípravku Rituzena je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří antipyretikum a antihistaminikum, např. paracetamol a difenhydramin.

U pacientů s nehodgkinským lymfomem a chronickou lymfocytární leukemií má být zvážena premedikace glukokortikoidy, pokud není přípravek Rituzena podáván v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím glukokortikoidy.

U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou se doporučuje intravenózní podávání methylprednisolonu po dobu 1 až 3 dnů v dávce 1000 mg denně před podáním první infuze přípravku Rituzena (poslední dávku methylprednisolonu lze podat ve stejný den jako první infuzi přípravku Rituzena). Na intravenózní léčbu má navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (celková denní dávka nesmí přesáhnout 80 mg a snižuje se tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné), to v průběhu léčby přípravkem Rituzena i po jejím ukončení.

Dávkování

Nehodgkinský lymfom

Folikulární lymfom

Kombinovaná léčba

Doporučená dávka přípravku Rituzena v kombinaci s chemoterapií v rámci indukční léčby pacientů s dosud neléčeným nebo relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem je: 375 mg/m² plochy tělesného povrchu v každém cyklu, až do celkového počtu 8 cyklů.

Přípravek Rituzena má být podáván v den 1 každého cyklu chemoterapie po intravenózním podání glukokortikoidu, pokud je součástí chemoterapeutického režimu.

Monoterapie

- Relabující/refrakterní folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku Rituzena v monoterapii při indukční léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem stadia III-IV, jejichž nádor je chemorezistentní, či kteří se nacházejí v druhém či dalším relapsu po předchozí chemoterapii, je: 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, podávaná jako intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů.

Pro opakovanou léčbu přípravkem Rituzena v monoterapii u pacientů, kteří odpověděli na předchozí léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu monoterapií přípravkem Rituzena, je doporučená dávka: 375 plochy mg/m² tělesného povrchu, podávaná jako nitrožilní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů (viz bod 5.1).

Difuzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B buněk

Přípravek Rituzena má být použit v kombinaci s chemoterapií CHOP. Doporučená dávka přípravku, 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, se podává 1. den každého z 8 chemoterapeutických cyklů po intravenózní aplikaci glukokortikoidu, který je součástí režimu CHOP. Bezpečnost a účinnost

přípravku Rituzena v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy v léčbě difuzního velkobuněčného ne Hodgkinského B-lymfomu nebyly dosud stanoveny.

Úprava dávkování v průběhu léčby

Redukce dávkování přípravku Rituzena není doporučena. Při kombinaci přípravku Rituzena s chemoterapií musí být chemoterapeutika redukována podle standardních pravidel.

Chronická lymfocytární leukemie

K omezení rizika syndromu nádorového rozpadu je u pacientů s CLL doporučována profylaxe s dostatečnou hydratací a podáním antiuratik zahájená 48 hodin před zahájením léčby. U pacientů s CLL s počtem lymfocytů vyšším než $25 \times 10^9/l$ je doporučováno podání prednisonu/prednisolonu v dávce 100 mg intravenózně krátce před infuzí přípravku Rituzena, aby se snížil výskyt a závažnost akutní reakce na infuzi a/nebo syndromu z uvolnění cytokinů.

Doporučená dávka přípravku Rituzena v kombinaci s chemoterapií u dříve neléčených a relabujících/refrakterních pacientů je 375 mg/m^2 plochy tělesného povrchu v den 1 prvního cyklu léčby následovaná dávkou 500 mg/m^2 plochy tělesného povrchu podávanou v den 1 každého z následujících celkem 6 cyklů léčby. Chemoterapie by měla být podávána po infuzi přípravku Rituzena.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Pacientům léčeným přípravkem Rituzena musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta.

Doporučené dávkování přípravku Rituzena při indukci remise v léčbě granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy je 375 mg/m^2 plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů (celkem 4 infuze).

U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se během léčby přípravkem Rituzena a po jejím ukončení (podle potřeby) doporučuje profylaxe pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku > 65 let) není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost léčby přípravkem Rituzena u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Připravený roztok přípravku Rituzena musí být podáván ve formě intravenózní infuze samostatnou infuzní nadičkou. Neaplikujte připravený infuzní roztok jako intravenózní injekci nebo bolus.

Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na možnost rozvoje syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacientům, u nichž dojde k rozvoji těžkých reakcí, především těžké dušnosti, bronchospasmu nebo hypoxie, musí být infuze okamžitě zastavena. U pacientů s ne Hodgkinským lymfomem má být posouzena možnost vzniku syndromu nádorového rozpadu, mají být provedeny příslušné laboratorní testy a rentgenové vyšetření plic k průkazu možné plicní infiltrace. Podání infuzní terapie by u žádného pacienta nemělo být obnoveno dříve, než dojde k úplnému vymizení symptomů a k normalizaci laboratorních hodnot a RTG nálezů. Rychlost podání infuze přitom musí být poloviční nebo nižší než původní rychlost infuze. Pokud se znovu objeví stejné těžké nežádoucí účinky, musí být individuálně zváženo ukončení léčby.

Lehké až středně těžké reakce související s podáním infuze (viz bod 4.8) obvykle odpovídají na snížení rychlosti infuze. Rychlost infuze může být po úpravě symptomů opět zvýšena.

První infuze

Doporučená úvodní rychlost infuze je 50 mg/h; po prvních 30 minutách může být postupně zvyšována o 50 mg/h, a takto lze postupně pokračovat vždy po 30 minutách až do maximální rychlosti 400 mg/h.

Následné infuze

Všechny indikace

Následné dávky přípravku Rituzena mohou být podávány úvodní rychlostí 100 mg/h, a v 30minutových intervalech zvyšovány o 100 mg/h až k nejvyšší rychlosti 400 mg/h.

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace použití u ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukémie

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

Kontraindikace použití u revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

Těžké selhání srdce (třída IV dle New York Heart Association) nebo těžké, léčbou nekontrolované onemocnění srdce (další kardiovaskulární onemocnění, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu snadnější zpětné zjitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenáno (nebo vyznačeno) v pacientově dokumentaci.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Všichni pacientům léčeným rituximabem z důvodu revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta. Karta pro pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace pro pacienty týkající se možného zvýšení rizika infekcí, včetně PML.

Ve velmi vzácných případech byla po užití rituximabu hlášena PML končící úmrtím. Pacienti musí být v pravidelných intervalech sledováni pro jakékoli nové nebo zhoršující se neurologické symptomy nebo známky, které by mohly naznačovat PML. V případě podezření na PML musí být další podávání přípravku pozastaveno, dokud není diagnóza PML vyloučena. Lékař by měl vyhodnotit stav pacienta, aby bylo možno určit, zda příznaky ukazují na neurologickou dysfunkci, a v kladném případě, zda příznaky ukazují na PML. Dle klinické indikace by měla být zvážena konzultace s neurologem.

Při jakýchkoli pochybnostech mají být zvážena další vyšetření včetně magnetické rezonance, přednostně s kontrastem, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakované neurologické vyšetření.

Lékař má věnovat zvláštní pozornost symptomům, které naznačují PML, ale kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy). Pacientovi má být doporučeno, aby o léčbě informoval svého partnera nebo osobu, která o něho pečuje, protože ti si mohou všimnout příznaků, které sám nemocný nezaznamená.

Pokud dojde ke vzniku PML, podávání rituximabu musí být trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému u imunosuprimovaných pacientů s PML bylo možno pozorovat stabilizaci nebo zlepšení. Nadále není známo, zda časná detekce PML a ukončení léčby rituximabem může vést k podobné stabilizaci či zlepšení.

Nehodgkinské lymfomy a chronická lymfocytární leukemie

Reakce související s infuzí

Podání rituximabu je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozeznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí.

Tento soubor reakcí, které zahrnují syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu a anafylaktické či hypersenzitivní reakce, je popsán níže.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které byly fatální, při použití rituximabu pro intravenózní podání s nástupem během 30 minut až 2 hodin po zahájení první intravenózní infuze rituximabu. Ty byly charakterizovány plicními příhodami a v některých případech zahrnovaly rychlý rozpad nádoru s rysy syndromu nádorového rozpadu, navíc horečku, zimnici, ztuhlost, hypotenzi, kopřivku, angioedém a další symptomy (viz bod 4.8).

Těžký syndrom z uvolnění cytokinů je charakterizován těžkou dušností, často doprovázenou bronchospazmem a hypoxií, dále horečkou, zimnicí, ztuhlost, kopřivkou a angioedémem. Tento syndrom může být spojen s některými příznaky syndromu nádorového rozpadu, jako jsou hyperurikémie, hyperkalemie, hypokalcemie, hyperfosfatemie, akutní renální selhání, zvýšení laktátdehydrogenázy (LDH), a může být spojen s akutním respiračním selháním a úmrtím pacienta. Akutní respirační selhání může být provázeno plicní intersticiální infiltrací nebo edémem plic, viditelným na rentgenovém vyšetření hrudníku. Tento syndrom se často objevuje v průběhu jedné až dvou hodin po zahájení první infuze. U pacientů s anamnézou plicní insuficience nebo u pacientů s nádorovou infiltrací plic je větší nebezpečí nepříznivého průběhu, a proto by tyto pacienti měli být léčeni se zvýšenou opatrností. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, musí být infuze okamžitě zastavena (viz bod 4.2) a musí u nich být zahájena intenzivní symptomatická léčba. Vzhledem k tomu, že počáteční zlepšení klinických příznaků může být následováno opětovným zhoršením celkového stavu, mají být pacienti pečlivě monitorováni až do doby, kdy projevy syndromu nádorového rozpadu a plicní infiltrace vymizí nebo tento syndrom je vyloučen. Další pokračování léčby po úplném vymizení příznaků vedlo vzácně k opakování těžkého syndromu z uvolnění cytokinů.

Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujících maligních buněk, jako jsou pacienti s CLL, u kterých může být zvýšené riziko zejména těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, mají být léčeni pouze s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě monitorováni v průběhu první infuze. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení rychlosti při podávání první infuze nebo rozdělení dávky v prvním a jakémkoli následujícím cyklu léčby do dvou dnů, pokud je počet lymfocytů stále $> 25 \times 10^9/l$.

Nežádoucí reakce všech typů vznikající v souvislosti s podáním infuze byly pozorovány u 77 %

pacientů léčených rituximabem (včetně syndromu z uvolnění cytokinů doprovázeného hypotenzí a bronchospasmem u 10 % pacientů), viz bod 4.8. Tyto symptomy jsou obvykle reverzibilní po přerušení infuze rituximabu a po podání antipyretik, antihistaminik, a podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilancií a glukokortikoidů. Těžké reakce při syndromu z uvolnění cytokinů - viz výše.

Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. Na rozdíl od syndromu z uvolnění cytokinů se skutečná hypersenzitivní reakce objevuje typicky během několika minut po zahájení infuze. Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání rituximabu musí být přípravky užívané k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy, ihned k dispozici. Klinické příznaky anafylaktické reakce mohou být podobné klinickým příznakům syndromu z uvolnění cytokinů (viz výše). Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny méně často než reakce vznikající v souvislosti s uvolněním cytokinů.

Dalšími reakcemi hlášenými v některých případech byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plnění edém a akutní reverzibilní trombocytopenie.

Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání rituximabu může objevit hypotenze, mělo by být zvaženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí rituximabu.

Srdeční poruchy

U pacientů léčených rituximabem se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění a/nebo kardiotoxickou chemoterapií musí proto být pečlivě monitorováni.

Hematologickétotoxicity

Přestože rituximab v monoterapii nepůsobí myelosupresivně, je u nemocných s počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ potřeba opatrnosti vzhledem k tomu, že u této skupiny pacientů jsou jen malé zkušenosti. Rituximab byl podán 21 nemocným, kteří podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně nebo jinak nízkým nemocným s předpokládanou redukovanou funkcí kostní dřeně, aniž by byla vyvolána myelotoxicita.

Během léčby rituximabem je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů.

Infekce

Během léčby rituximabem se mohou objevit závažná infekční onemocnění, včetně onemocnění vedoucích k úmrtí (viz bod 4.8). Rituximab se nesmí podávat pacientům s aktivním závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulózou, sepsí a oportunními infekcemi, viz bod 4.3). Lékaři by měli pečlivě zvážit použití rituximabu u pacientů s anamnézou opakovaných či chronických infekčních onemocnění či u pacientů s průvodními chorobami, které by mohly u pacientů dále přispět k náchylnosti k závažným infekčním chorobám (viz bod 4.8).

U pacientů léčených rituximabem byly popsány případy reaktivace hepatitidy B, včetně hlášení fulminantní hepatitidy s následným úmrtím. Většina těchto pacientů byla rovněž léčena cytotoxickou chemoterapií. Omezené množství informací z jedné studie s pacienty s relabující/refrakterní CLL naznačuje, že léčba rituximabem by mohla také zhoršit primární infekci hepatitidou B. U všech pacientů má být před zahájením léčby rituximabem proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření stavu HBsAg a HBcAb. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být léčeni rituximabem. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď HBsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření ke specialistovi na jaterní onemocnění, v průběhu léčby mají být tito pacienti pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

U pacientů s NHL a CLL byly po uvedení rituximabu na trh velmi vzácně hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8). Většina z pacientů dostávala rituximab v

kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Imunizace

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě rituximabem nebyla u pacientů s NHL a CLL studována a očkování živými virovými vakcínami se nedoporučuje. Pacienti léčení rituximabem mohou podstoupit očkování neživými vakcínami. Účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. V nerandomizované studii měli pacienti s relapsem nízké maligního NHL léčení monoterapií rituximabem ve srovnání se zdravými kontrolami nižší odpověď na přeočkování tetanem (16 % vs. 81 %) a neoantigenem Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 76 % při zjišťování více než dvojnásobného vzestupu titru protilátek). U pacientů s CLL je možné vzhledem k podobnosti obou chorob očekávat podobné výsledky, ale nebylo to dosud ověřeno v klinických studiích.

Průměrné předterapeutické hodnoty titrů protilátek proti panelu antigenů (*Streptococcus pneumoniae*, chřipka A, příušnice, zarděnky, plané neštovice) byly udrženy nejméně 6 měsíců po léčbě rituximabem.

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Stevens-Johnsonův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním rituximabu, má být léčba ivermektinem přerušena.

Revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Populace pacientů s revmatoidní artritidou, která dosud nebyla léčena methotrexátem (MTX)

Užití rituximabu není doporučeno u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni MTX, protože u nich nebylo potvrzeno, zda prospěch z léčby převáží její rizika.

Reakce související s infuzí

Podání rituximabu je spojeno s reakcemi souvisejícím s infuzí (IRR, infusion related reaction), které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Před každou infuzí rituximabu je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří analgetikum/antipyretikum a antihistaminikum. Ke snížení četnosti a závažnosti reakcí souvisejících s infuzí je třeba u pacientů s revmatoidní artritidou před každou infuzí rituximabu rovněž provést premedikaci glukokortikoidy (viz body 4.2 a bod 4.8).

U pacientů s revmatoidní artritidou byly po uvedení přípravku na trh hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily fatálně. Většina příhod souvisejících s infuzí u pacientů s revmatoidní artritidou, které byly hlášeny v klinických studiích, byla mírné až středně těžké závažnosti. Nejčastějšími příznaky byly alergické reakce jako bolest hlavy, svědění, podráždění v krku, návaly horka, vyrážka, kožní vředy, hypertenze a pyrexie. Obecně byl podíl pacientů, u kterých se objevila jakákoli infuzní reakce, vyšší po první infuzi než po druhé infuzi jakéhokoli cyklu léčby. Incidence IRR klesala s následujícími cykly léčby (viz bod 4.8). Hlášené reakce byly obvykle reverzibilní po snížení rychlosti infuze nebo po přerušení infuze rituximabu a po podání antipyretik a antihistaminik, podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilatancií a glukokortikoidů. Pacienty s preexistujícím kardiálním onemocněním a pacienty s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků je nutné pečlivě sledovat. V závislosti na závažnosti reakce související s infuzí a požadovaném zásahu je nutné dočasně nebo trvale ukončit léčbu rituximabem. V mnoha případech mohla být infuze obnovena při 50% snížení rychlosti (např. ze 100 mg/h na 50 mg/h) po úplném vymizení nežádoucích příznaků.

Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání rituximabu musí být ihned k dispozici léčiva užívaná k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy.

O bezpečnosti rituximabu u pacientů se středně těžkým srdečním selháním (třída III dle NYHA) nebo s těžkým nekontrolovaným onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů léčených rituximabem, u nichž se současně vyskytovalo preexistující ischemické onemocnění srdce jako angina pectoris, fibrilace či flutter síní, došlo k symptomatickému výskytu tohoto onemocnění. U pacientů s

anamnézou srdečního onemocnění a pacientů s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků má proto být před podáním rituximabu zváženo riziko kardiovaskulárních komplikací způsobených infuzní reakcí a pacienti mají být během podávání infuze pečlivě monitorováni. Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání infuze rituximabu může objevit hypotenze, mělo by být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí rituximabu.

Reakce související s infuzí byly u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou podobné reakcím pozorovaným v klinických studiích u pacientů s revmatoidní artritidou (viz bod 4.8).

Srdeční poruchy

U pacientů léčených rituximabem se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění mají proto být pečlivě monitorováni (viz výše Reakce související s infuzí).

Infekce

Na základě mechanismu účinku rituximabu a znalosti, že B-buňky hrají důležitou roli v udržování normální imunitní odpovědi, může u pacientů po léčbě rituximabem dojít ke zvýšení rizika infekce (viz bod 5.1). Během terapie rituximabem se mohou vyskytnout závažné infekce, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Rituximab nemá být podáván pacientům s aktivní, závažnou infekcí (např. tuberkulóza, sepe a oportunní infekce, viz bod 4.3) nebo pacientům se závažnou sníženou funkcí imunitního systému (např. při velmi nízkém počtu CD4 a CD8). Lékaři musí pečlivě zvážit použití rituximabu u pacientů s anamnézou chronických infekcí nebo s průvodními chorobami, které mohou dále zvýšit náchylnost pacientů k vážným infekcím, např. hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby rituximabem se doporučuje stanovit hladiny imunoglobulinů.

Pacienti vykazující známky a symptomy infekce po léčbě rituximabem mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni. Před podáním dalšího cyklu léčby rituximabem by u pacientů mělo být znovu posouzeno potenciální riziko infekce.

Po podávání rituximabu k léčbě revmatoidní artritidy a autoimunitních onemocnění, včetně systémového lupus erytematodes (SLE) a sklerózy, byly velmi vzácně zaznamenány případy fatální progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Infekce hepatitidy B

U pacientů s revmatoidní artritidou, granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou léčených rituximabem byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, včetně těch, které končily fatálně.

U všech pacientů má být před zahájením léčby rituximabem proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření stavu HBsAg a HBcAb. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy.

Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být rituximabem léčeni. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď ABsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření ke specialistovi na jaterní onemocnění a musí být pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

Pozdní neutropenie

Je třeba posoudit počet neutrofilů v krvi před každým cyklem léčby rituximabem, dále pravidelně až po dobu 6 měsíců po ukončení léčby a při známkách nebo příznacích infekce (viz bod 4.8).

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končily fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním rituximabu, má být léčba trvale přerušena.

Imunizace

Lékaři by před zahájením léčby rituximabem měli posoudit stav očkování pacienta a držet se stávajících očkovacích doporučení. Očkování má být dokončeno nejméně 4 týdny před prvním podáním rituximabu.

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě rituximabem nebyla studována. Proto není doporučeno očkování živými virovými vakcínami během léčby rituximabem a po dobu deplece B-lymfocytů v periferní krvi.

Pacienti léčení rituximabem mohou podstoupit očkování inaktivovanými vakcínami. Účinnost očkování inaktivovanými vakcínami však může být nižší. V randomizované studii měli pacienti s revmatoidní artritidou léčení rituximabem a methotrexátem ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem srovnatelnou odpověď na přeočkování tetanem (39 % vs. 42 %), nižší četnost odpovědí na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu (43 % vs. 82 % na alespoň 2 sérotypy pneumokokových protilátek) a očkování neoantigenem KLH (47 % vs. 93 %) pokud byly podávány 6 měsíců po léčbě rituximabem. Pokud je potřeba během léčby rituximabem provést očkování inaktivovanou vakcínou, toto očkování by mělo být dokončeno alespoň 4 týdny před dalším cyklem léčby rituximabem.

Celkově byl u revmatoidní artritidy po opakované léčbě rituximabem po dobu delší než 1 rok podíl pacientů s pozitivními titry protilátek proti *S. pneumoniae*, chřipce, spalničkám, zářenkám, planým neštovicím a tetanovému anatoxinu v zásadě podobný podílům při zahájení léčby.

Současné/následné užívání jiných DMARD u pacientů s revmatoidní artritidou

Současné užívání rituximabu a protirevmatických terapií jiných, než jsou ty uvedené pod indikací revmatoidní artritida a dávkováním při revmatoidní artritidě, se nedoporučuje.

Jsou pouze omezené údaje z klinických studií, které by umožnily plně zhodnotit bezpečnost následného použití DMARD (včetně inhibitorů TNF a jiných biologických látek) po léčbě rituximabem (viz bod 4.5). Dostupná data naznačují, že výskyt klinicky významné infekce se při této léčbě u pacientů dříve léčených rituximabem nemění, pokud jsou však pacienti po léčbě rituximabem léčení biologickými léky a/nebo DMARD, měli by být pečlivě sledováni kvůli příznakům infekce.

Maligní onemocnění

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko vzniku malignit. Na základě omezených zkušeností s podáváním rituximabu pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.8) se nezdá, že by dostupné údaje nasvědčovaly jakémukoli zvýšení rizika vzniku malignit. Možné riziko rozvoje solidních tumorů však nelze v současné době vyloučit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje o možných interakcích léčivých přípravků s rituximabem.

U pacientů s CLL, kterým byl spolu s rituximabem podáván fludarabin nebo cyklofosfamid, nebyl pozorován žádný účinek na jejich farmakokinetiku. Kromě toho nebyl pozorován žádný zjevný účinek fludarabinu a cyklofosfamidů na farmakokinetiku rituximabu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nemělo současné podávání methotrexátu žádný vliv na farmakokinetiku rituximabu.

Nemocní s protilátkami proti myším bílkovinám (HAMA) nebo s protilátkami proti chimérickým protilátkám (HACA) mohou mít hypersenzitivní nebo alergické reakce při podání jiných diagnostických nebo léčebných monoklonálních protilátek.

283 pacientů s revmatoidní artritidou dostávalo po léčbě rituximabem následnou léčbu biologickým DMARD. U těchto pacientů byl výskyt klinicky významných infekcí během léčby rituximabem 6,01 na 100 pacientoroků ve srovnání s 4,97 na 100 pacientoroků během léčby biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že rituximab zůstává v těle pacientů s deplecí B buněk po delší dobu, musí ženy ve fertilním věku během léčby rituximabem a 12 měsíců po jejím ukončení používat efektivní antikoncepční metody.

Těhotenství

Je známo, že imunoglobuliny IgG přecházejí přes placentární bariéru.

Počet B lymfocytů u lidských novorozenců po podání rituximabu matce nebyl v klinických hodnoceních studován. Neexistují žádné dostatečné a dobře kontrolované údaje ze studií u těhotných žen, avšak u některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství rituximabu byly hlášeny přechodná deplece B buněk a lymfocytopenie. Podobné účinky byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). Z těchto důvodů nemá být rituximab podávána těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potenciální riziko.

Kojení

Není známo, zda je rituximab vylučován do lidského mléka. Vzhledem k tomu, že mateřské IgG vylučováno je, a u kojících opic byl rituximab v mléku detekován, neměly by ženy léčené rituximabem kojit během léčby a 12 měsíců po léčbě rituximabem.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky rituximabu na reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie hodnotící účinky rituximabu na schopnost řídit a obsluhovat stroje, nicméně farmakologická aktivita a dosud hlášené nežádoucí účinky ukazují, že rituximab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu (nehodgkinský lymfom a chronická lymfocytární leukemie)

Celkový bezpečnostní profil rituximabu je u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie založen na údajích pacientů z klinických studií a poregistračního sledování. Tito pacienti byli léčeni buď rituximabem v monoterapii (jako indukční léčba nebo udržovací léčba po indukční léčbě) nebo v kombinaci s chemoterapií.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů, kteří dostávali rituximab, byly reakce související s podáním infuze, které se u většiny pacientů objevily v průběhu první infuze. Incidence příznaků souvisejících s podáním infuze se významně snižuje u následujících infuzí a po osmi dávkách rituximabu je nižší než 1 %.

K infekčním příhodám (zejména bakteriálním a virovým) došlo u přibližně 30-55 % pacientů v průběhu klinických studií u pacientů s nehodgkinskými lymfomy a u 30-50 % pacientů v klinických studiích u pacientů s CLL.

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly:

- Reakce související s podáním infuze (včetně syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu nádorového rozpadu), viz bod 4.4.
- Infekce, viz bod 4.4.

- Kardiovaskulární příhody, viz bod 4.4.

Dalšími závažnými hlášenými nežádoucími účinky byly reaktivace hepatitidy B a PML (viz bod 4.4.)

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Četnosti nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s podáním samotného rituximabu nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou shrnuty v tabulce 1. Ve všech skupinách četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze v poregistračních sledováních a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích nebo v poregistračním sledování u pacientů s ne Hodgkinským lymfomem léčených rituximabem monoterapií/udržovací léčbou nebo v kombinaci s chemoterapií

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	bakteriální infekce, virové infekce, + bronchitida	sepsa, +pneumonie, +febrilní infekce, +herpes zoster, +infekce dýchacích cest, mykotické infekce, infekce neznámého původu +akutní bronchitida, +sinusitida, hepatitida B ¹		závažné virové infekce Pneumocystis carinii	PML	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, leukopenie +febrilní neutropenie +trombocytopenie	anémie, +pancytopenie +granulocytopenie	poruchy srážlivosti, aplastická anémie, hemolytická anémie, lymfadenopatie		přechodný vzestup hladin sérových IgM ³	pozdní neutropenie ³
Poruchy imunitního systému	reakce na infuzi ⁴ alergie	hypersensitivita		anafylaxe	syndrom nádorového rozpadu, syndrom z uvolnění cytokinů ⁴ , sérová nemoc	akutní reverzibilní trombocytopenie související s podáním infuze ⁴
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykemie, pokles tělesné hmotnosti, periferní otoky, otok obličeje, vzestup LDH, hypokalcémie				
Psychiatrické poruchy			deprese, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézie, hypestézie, agitovanost, insomnie, vasodilatace, závratě, úzkost	dysgeusie		periferní neuropatie, paréza nervus facialis ⁵	kraniální neuropatie, jiné smyslové poruchy ⁵

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy oka		poruchy slzení, konjunktivitida			závažná porucha zraku ⁵	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolest uší				porucha sluchu ⁵
Srdeční poruchy		*infarkt myokardu ^{4 a 6} , arytmie, *fibrilace síní, tachykardie, *srdeční porucha	*levostranné srdeční selhání, *supraventrikulár- ní tachykardie, *komorová tachykardie, *angina pectoris, *ischemie myokardu, bradykardie	závažné kardiální poruchy ^{4 a 6}	srdeční selhání ^{4 a 6}	
Cévní poruchy		hypertenze, ortostatická hypotenze hypotenze			vaskulitida (zejména kožní), leuko- cytoklastická vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus ⁴ , respirační choroby, bolest na hrudi, dušnost, zhoršení kašle, rýma	astma, obliterující bronchiolitida, plicní poruchy, hypoxie	intersticiální plicní onemocnění ⁷	respirační selhání ⁴	plicní infiltrace
Gastrointestiná- lní poruchy	nauzea	zvracení, průjem, bolesti břicha, dysfagie, stomatitida, zácpa, dyspepsie, anorexie, podráždění hrdla	zvětšení břicha		gastrointestiná- lní perforace ⁷	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka, *alopecie	kopřivka, pocení, noční pocení, *kožní onemocnění ⁷			závažné bulózní kožní reakce, Stevens- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) ⁷	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		hypertonie, myalgie, artralgie, bolest zad, bolest krku, bolest				
Poruchy ledvin a močových cest					renální selhání ⁴	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, zimnice, slabost, bolest hlavy	bolest nádoru, zrudnutí, malátnost, příznaky nachlazení, *únavy, *třesavka, *multiorgánové selhání ⁴	bolest v místě infuze			
Vyšetření	pokles hladin IgG					

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
--------------------------------	-------------	-------	------------	--------	--------------	------------

Pro každý příznak byla četnost stanovena na základě výskytu reakcí všech stupňů (lehké až závažné) s výjimkou příznaků označených "+", u kterých byla četnost stanovena na základě závažných reakcí (stupeň ≥ 3 dle obecných kritérií toxicity NCI). Jsou uvedeny pouze nejvyšší četnosti ve studiích.

¹ zahrnuje reaktivaci a primární infekce; frekvence je založena na R-FC režimu u relabující/refrakterní CLL

² viz též níže uvedený bod infekce

³ viz též níže uvedený bod hematologické nežádoucí účinky

⁴ viz též níže uvedený bod účinky spojené s podáním infuze. Vzácně byly hlášeny fatální případy

⁵ známky a příznaky kardiální neuropatie. Objevily se v různou dobu až několik měsíců po ukončení léčby rituximabem

⁶ pozorováno zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním a/nebo kardiotoxickou chemoterapií a byly většinou spojeny s reakcemi souvisejícími s podáním infuze

⁷ včetně fatálních případů

Následující pojmy byly v klinických studiích uváděny jako nežádoucí účinky, jejich četnost však byla ve skupinách pacientů s rituximabem podobná nebo nižší než v kontrolních skupinách: hematotoxicita, neutropenická infekce, infekce močových cest, poruchy čítí, horečka.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U více než 50 % pacientů v klinických studiích byly hlášeny známky a příznaky, které byly suspektní jako reakce související s podáním infuze a byly zejména pozorovány v průběhu první infuze, většinou v první nebo v prvních dvou hodinách. Tyto příznaky byly většinou horečka, zimnice a ztuhlost. Mezi další příznaky patří zrudnutí, angioedém, bronchospasmus, zvracení, nauzea, kopřivka/vyrážka, únava, bolest hlavy, podráždění hrdla, rýma, svědění, bolest, tachykardie, hypertenze, hypotenze, dušnost, dyspepsie, slabost a známky syndromu nádorového rozpadu. Závažné reakce související s podáním infuze (například bronchospasmus, hypotenze) se vyskytly až u 12 % případů. Další reakce, které byly v několika případech hlášeny, byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie. S nižší nebo neznámou četností byly hlášeny exacerbace již existujících kardiálních onemocnění, jako jsou angina pectoris nebo městnavé srdeční selhání nebo závažné kardiální poruchy (srdeční selhání, infarkt myokardu, fibrilace síní, edém plic, multiorgánové selhání, syndrom nádorového rozpadu, syndrom uvolnění cytokinů, renální selhání a respirační selhání). Incidence účinků spojených s podáním infuze se významně snížila u následujících infuzí a je < 1 % pacientů při osmém cyklu léčby obsahující rituximab.

Infekce

I když rituximab způsobuje depleci B-lymfocytů u 70 % až 80 % pacientů, snížení sérových koncentrací imunoglobulinů se vyskytuje jen u malého počtu pacientů.

V randomizovaných studiích byly v ramenech obsahujících rituximab s vyšší četností hlášeny lokalizované infekce rubeolou a herpes zoster. Závažné infekce byly hlášeny u asi 4 % pacientů léčených rituximabem v monoterapii. V průběhu udržovací léčby rituximabem až po dobu dvou let byly pozorovány vyšší četnosti infekcí celkově, včetně infekcí stupně 3 a 4 ve srovnání s obdobím observace. Po dobu dvouletého léčebného období nebyla hlášena žádná kumulativní toxicita z hlediska infekce. Dale byly hlášeny při léčbě rituximabem jiné závažné virové infekce buď nové, reaktivované nebo exacerbované, z nichž některé byly fatální. Většina pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk. Příklady těchto závažných virových infekcí jsou infekce způsobené herpetickými viry (cytomegalovirem, virem varicella zoster a herpes simplex virem), JC virem (progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)) a virem hepatitidy C. V klinických studiích byly rovněž zaznamenány případy fatální PML, které se objevily po progresi onemocnění a jeho opakované léčbě. Byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, z nichž většina byla u pacientů, kteří dostávali rituximab v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií. U pacientů s relabující/refrakterní CLL byla incidence infekce 3/4. stupně hepatitidy B (reaktivace a primární infekce) 2 % u R-FC oproti 0 % u FC. Byla pozorována progresse Kaposiho sarkomu u pacientů vystavených rituximabu, kteří již dříve trpěli Kaposiho sarkomem. Tyto případy se vyskytly u neschválených indikací a většina pacientů byla HIV pozitivní.

Hematologické nežádoucí účinky

V klinických studiích s monoterapií rituximabem podávaným po dobu 4 týdnů se u malého počtu

pacientů vyskytly hematologické abnormality a byly většinou lehké a reverzibilní. Závažné (stupně 3/4) neutropenie byly hlášeny u 4,2 %, anémie u 1,1 % a trombocytopenie u 1,7 % pacientů. V průběhu udržovací léčby rituximabem po dobu až dvou let byly hlášeny leukopenie (5 % oproti 2 %, stupně 3/4) a neutropenie (10 % oproti 4 %, stupně 3/4) s vyšší incidencí oproti pouhému sledování. Incidence trombocytopenie byla nízká (< 1 %, stupně 3/4) a nelišila se mezi jednotlivými léčebnými rameny. V průběhu léčebného cyklu ve studiích s rituximabem v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny leukopenie stupně 3/4 (R-CHOP 88 % oproti CHOP 79 %, R-FC 23 % oproti FC 12 %), neutropenie (R-CVP 24 % oproti CVP 14 %; R-CHOP 97 % oproti CHOP 88 %, R-FC 30 % oproti FC 19 % u doposud neléčené CLL), pancytopenie (R-FC 3 % oproti FC 1 % u doposud neléčené CLL) s obvykle vyšší četností v porovnání se samotnou chemoterapií. Vyšší incidence neutropenie u pacientů léčených rituximabem a chemoterapií však nebyla spojena s vyšší incidencí infekcí a infestací v porovnání s pacienty léčenými samotnou chemoterapií. Studie u dosud neléčené a relabující/refrakterní CLL ukázaly, že až u 25 % pacientů léčených s R-FC byla neutropenie po léčbě rituximabem plus FC prolongovaná (definováno jako počet neutrofilů zůstávajících pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ mezi dnem 24 a 42 po poslední dávce) nebo se projevila opožděně (definováno jako počet neutrofilů pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ později než 42 dnů po poslední dávce u pacientů, u kterých se dříve prolongovaná neutropenie neprojevila nebo u těch, u kterých došlo ke znovuobjevení před dnem 42). Nebyly hlášeny žádné rozdíly v incidenci anémie. Některé případy pozdní neutropenie se objevily více než 4 týdny po poslední infuzi rituximabu. Ve studii u pacientů s CLL ve stadiu Bineta, kterým byl přípravek podáván jako lék první linie léčby, bylo zaznamenáno více nežádoucích příhod ve skupině R-FC v porovnání se skupinou FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). Ve studii s relabující/refrakterní CLL byla trombocytopenie stupně 3/4 zaznamenána u 11 % pacientů v R-FC skupině v porovnání s 9 % pacientů v FC skupině.

Ve studiích s rituximabem u pacientů s Waldenstromovou makroglobulinémií byly pozorovány přechodné vzestupy hladin sérových IgM po zahájení léčby, které mohou být spojeny s hyperviskozitou a souvisejícími příznaky. Přechodný vzestup IgM se většinou vrátil minimálně k hladině při zahájení v rozmezí 4 měsíců.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

V průběhu klinických studií s monoterapií rituximabem byly hlášeny kardiovaskulární příhody u 18,8 % pacientů, přičemž nejčastěji hlášenými příhodami byly hypotenze a hypertenze. V průběhu infuze byly hlášeny případy arytmií stupně 3 nebo 4 (včetně ventrikulární a supraventrikulární tachykardie) a anginy pectoris. V průběhu udržovací léčby byla incidence kardiálních onemocnění stupně 3/4 srovnatelná u pacientů léčených rituximabem a u pacientů pouze sledovaných. Jako závažné nežádoucí příhody (včetně fibrilace síní, infarktu myokardu, levostranného komorového selhání a myokardiální ischemie) byly hlášeny kardiální příhody u 3 % pacientů léčených rituximabem ve srovnání s < 1 % u sledování. Ve studiích hodnotících rituximab v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiálních arytmií stupně 3 a 4, především supraventrikulárních arytmií jako je tachykardie a sínový flutter/fibrilace, vyšší ve skupině R-CHOP (14 pacientů, 6,9 %) ve srovnání se skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všechny tyto arytmiie se buď vyskytly v souvislosti s infuzí rituximabu nebo souvisely s predisponujícími podmínkami, jako byly horečka, infekce, akutní infarkt myokardu nebo již existujících respiračních a kardiovaskulárních onemocnění. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami R-CHOP a CHOP v incidenci jiných kardiálních událostí stupně 3 a 4, včetně srdečního selhání, infarktu myokardu a manifestace onemocnění koronárních tepen. U CLL byl celkový výskyt srdečních chorob stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 3 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 4 %, FC 4 %).

Respirační systém

Byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, některé s fatálním zakončením.

Neurologické poruchy

V průběhu léčebného období (indukční fáze léčby zahrnující R-CHOP pro maximálně 8 cyklů), čtyři pacienti (2 %) léčení ve skupině R-CHOP všichni s kardiovaskulárními rizikovými faktory, prodělali během prvního léčebného cyklu tromboembolickou cerebrovaskulární příhodu. Ve výskytu dalších tromboembolických příhod nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. Naopak tři pacienti (1,5 %) v rameni CHOP měli cerebrovaskulární příhodu, u všech se objevila v období následného pozorování. U CLL

byl celkový výskyt poruch nervového systému stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 4 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 3 %, FC 3 %).

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, záchvaty křečí a psychické poruchy, s nebo bez průvodní hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovacím vyšetřením mozku. U hlášených případů byly zaznamenány rizikové faktory PRES/RPLS, které zahrnují průvodní onemocnění pacienta, hypertenzi, imunosupresivní léčbu a/nebo chemoterapii.

Gastrointestinální onemocnění

Gastrointestinální perforace v některých případech vedoucí k úmrtí byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali rituximab v léčbě nehodgkinského lymfomu. Ve většině těchto případů byl rituximab podáván s chemoterapií.

Hladiny IgG

V klinických studiích hodnotících udržovací léčbu rituximabem u relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu byl po indukční léčbě medián hladin IgG pod dolní hranicí normy (LLN) (< 7 g/l) v rameni s pouhým sledováním i v rameni s rituximabem. V rameni se sledováním došlo následně k vzestupu mediánu hladiny IgG nad LLN, ale v rameni s rituximabem zůstal nezměněný. Podíl pacientů s hladinami IgG pod LLN byl v rameni s rituximabem přibližně 60 % po celou dobu 2letého léčebného období, zatímco v rameni se sledováním tento podíl poklesl (36 % po 2 letech).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsanych případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u pediatrických pacientů léčených rituximabem, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končily fatálně.

Vybrané skupiny pacientů - Monoterapie rituximabem

Starší pacienti (≥ 65 let)

Incidence nežádoucích účinků všech stupňů a stupně 3/4 byla obdobná ve skupině starších v porovnání s mladšími pacienty (< 65 let).

Pacienti s objemným (buněčným) onemocněním

U pacientů s objemným onemocněním byla zjištěna vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 ve srovnání s pacienty bez rozsáhlého nádorového postižení (25,6 % versus 15,4 %). Incidence jakéhokoli stupně nežádoucích účinků byla mezi oběma skupinami obdobná.

Opakovaná léčba

Procento pacientů hlásících nežádoucí účinek po opětovném zahájení léčby dalšími cykly rituximabu bylo podobné jako procento pacientů uvádějící nežádoucí účinek po prvním podání přípravku (jakýkoliv stupeň a stupeň 3/4 nežádoucích účinků).

Vybrané skupiny pacientů – kombinovaná terapie rituximabem

Starší pacienti (≥ 65 let)

Incidence 3./4. stupně nežádoucích příhod týkajících se krve a lymfatického systému byla u starších pacientů vyšší v porovnání s mladšími pacienty (< 65 let) s dříve neléčenou nebo relabující/refrakterní CLL.

Shrnutí bezpečnostního profilu (revmatoidní artritida)

Celkový bezpečnostní profil rituximabu u revmatoidní artritidy je založen na údajích od pacientů zařazených do klinických studií a na údajích ze sledování přípravku po uvedení na trh.

Bezpečnostní profil rituximabu u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (RA) je shrnutý v bodech níže. V klinických studiích podstoupilo více než 3100 pacientů nejméně jeden léčebný cyklus a bylo sledováno po dobu v rozsahu 6 měsíců až více než 5 let; přibližně 2400 pacientů podstoupilo dva nebo více cyklů léčby, z nichž přes 1000 pacientů podstoupilo více než 5 cyklů léčby. Informace o bezpečnosti shromážděné z údajů po uvedení přípravku na trh odrážejí očekávaný profil nežádoucích účinků, jak byl pozorován v klinických studiích s rituximabem (viz bod 4.4).

Pacientům bylo podáno 2 x 1000 mg rituximabu v odstupu dvou týdnů a dále methotrexát (10-25 mg/týden). Infuze rituximabu byly podávány po intravenózní infuzi 100 mg methylprednisolonu; pacientům byl prednison podáván také perorálně po dobu 15 dní.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Četnosti jsou uvedeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl považován za příhodu související s podáním rituximabu, byla reakce související s infuzí. Celková incidence IRR v klinických studiích byla 23 % po první infuzi a klesala s dalšími infuzemi. Závažné IRR byly méně časté (0,5 % pacientů) a byly pozorovány převážně v průběhu úvodního cyklu léčby. Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích s rituximabem při RA, byly v průběhu poregistračního sledování hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4) a reakce podobné sérové nemoci.

Tabulka 2 Souhrn nežádoucích účinků, které byly hlášeny u pacientů s revmatoidní artritidou léčených rituximabem v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích, močové infekce	bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea pedis			PML, reaktivace viru hepatitidy B
Poruchy krve a lymfatického systému		neutropenie ¹		pozdní neutropenie ²	reakce podobná sérové nemoci
Poruchy imunitního systému	³ reakce související s podáním infuze (hypertenze, nauzea, vyčerpání, pyrexie, pruritus, kopřivka, podráždění hrdla, návaly horka, hypotenze, rýma, ztuhlost, tachykardie, únava, orofaryngeální bolest, periferní otok, erytém)		³ reakce související s podáním infuze (generalizovaný otok, bronchospasmus, sípání, otok laryngu, angioneurotický edém, generalizovaný pruritus, anafylaxe, anafylaktoidní reakce)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
Poruchy metabolismu a výživy		hypercholesterolémie			
Psychiatrické poruchy		deprese, úzkost			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	parestézie migréna, závrať, ischias			

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Srdeční poruchy				angina pectoris, fibrilace síní, srdeční selhání, infarkt myokardu	flutter síní
Gastrointestinální poruchy		dyspepsie, průjem, gastroezofageální reflux, ulcerace v ústech, bolest v horní části břicha			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		alopecie			toxická epidermální nekrolýza (Lyellov syndrom), Stevens-Johnsonův syndrom ⁵
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolesti kloubů / muskuloskeletální bolest, artróza, bursitida			
Vyšetření	snížení hladin IgM ⁴	snížení hladin IgG ⁴			

¹ Kategorie četnosti odvozeny z laboratorních hodnot shromážděných z běžných laboratorních měření v klinických studiích.

² Kategorie četnosti odvozeny z údajů po uvedení přípravku na trh.

³ Reakce, které se objeví do 24 hodin po infuzi. Viz též reakce související s podáním infuzí uvedené níže. Reakce související s infuzí mohou být následkem hypersenzitivity a/nebo mechanismu účinku.

⁴ Včetně pozorování shromážděných z běžných laboratorních měření.

⁵ Včetně fatálních případů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Opakované léčebné cykly

Aplikace opakovaných léčebných cyklů je spojena s podobným profilem nežádoucích účinků, jaké byly pozorovány po první expozici. Četnost všech nežádoucích účinků, které následovaly po první expozici rituximabu, byla vyšší v průběhu prvních 6 měsíců a poté klesala. Toto je z větší části přičítáno reakcím souvisejícím s infuzí (které jsou nejčastější v průběhu prvního cyklu léčby), zhoršení RA a infekcím. Všechny tyto reakce byly nejčastější právě v průběhu prvních 6 měsíců léčby.

Reakce související s infuzí

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které následovaly po podání rituximabu v klinických studiích, byly reakce související s infuzí (IRR). Mezi 3189 pacienty léčenými rituximabem prodělalo 1135 (36 %) pacientů nejmeně jednu IRR, přičemž 733/3189 (23 %) pacientů prodělalo IRR po první infuzi při první expozici rituximabu. Incidence IRR klesala u všech následujících infuzí. V klinických studiích prodělalo těžkou IRR méně než 1 % pacientů (17/3189). V souvislosti s IRR nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné CTC (obecná kritéria toxicity, common toxicity criteria) stupně 4 ani úmrtí. Procento příhod CTC stupně 3 a procento IRR, které vedlo k ukončení léčby, klesalo v průběhu následujících cyklů a od 3. cyklu byly tyto příhody vzácné. Premedikace intravenózními glukokortikoidy významně snížila incidenci a závažnost IRR (viz body 4.2 a 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily fatálně.

Ve studii zaměřené na vyhodnocení bezpečnosti zrychlené infuze rituximabu u pacientů s revmatoidní artritidou bylo pacientům se středně těžkou až těžkou aktivní RA, u kterých se nevyskytly závažné reakce související s infuzí v průběhu nebo do 24 hodin od jejich první infuze, umožněno přijímat 2hodinovou infuzi rituximabu intravenózně. Pacienti s anamnézou závažné reakce na infuzi biologickou léčbou RA nesměli být zařazeni. Počet případů, typy a závažnost reakcí souvisejících s infuzí jsou v souladu s dříve pozorovanými údaji. Nebyly pozorovány žádné závažné reakce související s infuzí.

Infekce

U pacientů léčených rituximabem byla celková četnost výskytu infekcí přibližně 94 na 100 pacientoroků. Většinou se jednalo o lehké a středně těžké infekce horních dýchacích cest a infekce močových cest. Incidence těžkých infekcí, nebo infekcí, které vyžadovaly i.v. podání antibiotik, byla přibližně 4 na 100 pacientoroků. Během opakovaných cyklů léčby rituximabem nedocházelo k žádnému významnému zvýšení četností těžkých infekcí. V průběhu klinických studií byly zaznamenány infekce dolních cest dýchacích (včetně pneumonie), které měly podobnou incidenci v rameni s léčbou rituximabem ve srovnání s ramenem kontrolním.

Po podávání rituximabu k léčbě autoimunitních onemocnění byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie s fatálním zakončením. Autoimunitní onemocnění zahrnovala revmatoidní artritidu a autoimunitní onemocnění mimo schválené indikace, včetně systémového lupus erythematoses (SLE) a vaskulitidy.

U pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy, kteří jsou léčeni rituximabem v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií, byly hlášeny případy reaktivace viru hepatitidy B (viz Ne Hodgkinské lymfomy). Příklad reaktivace infekce virem hepatitidy B byl také velmi vzácně hlášen u pacientů s RA léčených rituximabem (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

U pacientů léčených rituximabem byly těžké kardiální účinky zaznamenány s četností 1,3 na 100 pacientoroků ve srovnání s 1,3 na 100 pacientoroků ve skupině pacientů dostávajících placebo. Procento pacientů, kteří prodělali srdeční nežádoucí účinky (všechny nebo těžké) se v průběhu opakovaných cyklů léčby nezvyšovalo.

Neurologické příhody

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) / syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Známky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, záchvaty křečí a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Neutropenie

Výskyt příhod neutropenie byl pozorován při léčbě rituximabem, z nichž většina byla přechodná a lehká nebo středně těžká. Neutropenie se může objevit několik měsíců po podání rituximabu (viz bod 4.4).

V placebem kontrolovaných obdobích klinických studií se u 0,94 % (13/1382) pacientů léčených rituximabem a u 0,27 % (2/731) pacientů, jimž bylo podáváno placebo, rozvinula závažná neutropenie.

Neutropenické příhody, včetně závažné pozdní neutropenie a přetrvávající neutropenie, byly vzácně hlášeny po uvedení přípravku na trh, některé z nich byly spojeny s infekcemi končícími fatálně.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně.

Laboratorní odchylky

Hypogamaglobulinemie (IgG nebo IgM pod dolní hranici normy) byla pozorována u pacientů s RA léčených rituximabem. Po rozvoji nízkých IgG nebo IgM nebyla míra celkových infekcí nebo závažných infekcí zvýšena (viz bod 4.4).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsanych případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u

pediatrických pacientů léčených rituximabem, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Shrnutí bezpečnostního profilu (granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou)

V klinické studii u granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy bylo 99 pacientů léčeno rituximabem (375 mg/m², jednou týdně po dobu 4 týdnů) a glukokortikoidy (viz bod 5.1).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 3 byly všechny nežádoucí účinky, které se objevily s incidencí $\geq 5\%$ ve skupině léčené rituximabem.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky, které se v pivotní klinické studii v 6 měsících vyskytly u $\geq 5\%$ pacientů léčených rituximabem a s vyšší četností než u druhé srovnávací skupiny

Tělesný systém Nežádoucí účinek	Rituximab (n=99)
Infekce a infestace	
Infekce močových cest	7 %
Bronchitida	5 %
Herpes zoster	5 %
Nazofaryngitida	5 %
Poruchy krve a lymfatického systému	
Trombocytopenie	7 %
Poruchy imunitního systému	
Syndrom uvolňování cytokinů	5 %
Poruchy metabolismu a výživy	
Hyperkalemie	5 %
Psychiatrické poruchy	
Insomnie	14 %
Poruchy nervového systému	
Závratě	10 %
Tremor	10 %
Cévní poruchy	
Hypertenze	12 %
Návaly horka	5 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	12 %
Dušnost	11 %
Epistaxe	11 %
Nazální překrvení	6 %
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	18 %
Dyspepsie	6 %
Zácpa	5 %
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Akné	7 %
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Svalové spasmy	18 %
Artralgie	15 %

Bolest zad	10 %
Svalová slabost	5 %
Muskuloskeletální bolest	5 %
Bolest končetin	5 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Periferní edém	16 %
Vyšetření	
Pokles hemoglobinu	6 %

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly v klinické studii s GPA a MPA definovány jako jakákoli nežádoucí příhoda, která se objevila v průběhu 24 hodin po podání infuze a která byla zkoušejícím považována za nežádoucí příhodu související s infuzí u populace hodnocené z důvodu bezpečnosti. Rituximabem bylo léčeno 99 pacientů a 12 % z nich zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek související s infuzí. Všechny nežádoucí účinky související s infuzí byly stupně 1 nebo 2 podle NCI-CTC. Nejčastější nežádoucí účinky související s infuzí zahrnovaly syndrom uvolňování cytokinů, závrtež, horečka, podráždění v hrdle a tremor. Rituximab byl podáván v kombinaci s intravenózními glukokortikoidy, které mohou incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižovat.

Infekce

U 99 pacientů léčených rituximabem byl celkový výskyt infekce přibližně 237 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 197-285) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Infekce byly převážně lehké až středně těžké a byly zastoupeny většinou infekcemi horních cest dýchacích, herpes zoster a infekcemi močových cest.

Výskyt závažných infekcí byl přibližně 25 na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí ve skupině léčené rituximabem byla pneumonie s četností 4 %.

Malignity

Incidence malignit u pacientů léčených rituximabem v klinické studii s GPA a MPA byla 2,00 na 100 pacientoroků při běžném uzavření dat ze studie (kdy poslední pacient dokončil období následného sledování). Na základě poměrů standardizované incidence se zdá incidence maligních onemocnění podobná incidenci, která byla dříve zaznamenána u pacientů s vaskulitidou spojenou s ANCA.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Kardiální příhody se vyskytovaly s četností přibližně 273 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 149-470) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Výskyt závažných kardiálních příhod byl 2,1 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 3-15). Nejčastěji hlášenými příhodami byly tachykardie (4 %) a fibrilace síní (3 %) (viz bod 4.4).

Neurologické příhody

Při autoimunitních chorobách byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) / syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Známky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolesti hlavy, záchvaty křečí a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Reaktivace hepatitidy B

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou léčených rituximabem hlášen malý počet případů reaktivace hepatitidy B, z nichž některé končily fatálně.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou, kteří byli léčeni rituximabem, byla pozorována hypogamaglobulinemie (IgA, IgG nebo IgM pod dolní hranici normálních hodnot). V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící noninferioritu přípravku mělo ve skupině léčené rituximabem v 6. měsíci 27 %, 58 % resp. 51 % pacientů s původně normálními hladinami imunoglobulinů nízké hladiny IgA, IgG resp. IgM ve srovnání s 25 %, 50 % resp. 46 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem. Celkový výskyt infekcí nebo závažných infekcí u pacientů s nízkou hladinou IgA, IgG nebo IgM nebyl zvýšen.

Neutropenie

V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící noninferioritu rituximabu u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou se u 24 % pacientů ve skupině léčené rituximabem (jeden cyklus) a 23 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem objevila neutropenie stupně 3 nebo vyšší dle CTC. Neutropenie nebyla spojena s pozorovaným zvýšením závažných infekcí u pacientů léčených rituximabem. Vliv opakovaných cyklů rituximabu na rozvoj neutropenie u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou nebyl v klinických studiích hodnocen.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevenův-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinických studií u lidí jsou dostupné omezené zkušenosti s podáním dávek vyšších než je schválená dávka intravenózního rituximabu. Dosud nejvyšší intravenózní dávka rituximabu testovaná u člověka je 5000 mg (2250 mg/m²), testovaná ve studii se zvyšováním dávek u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. Nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní signály.

U pacientů, u kterých se vyskytl předávkování, musí být okamžitě přerušena infuze a musí být pečlivě sledováni.

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno pět případů předávkování rituximabem. Ve třech případech nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Dva nežádoucí účinky, které byly hlášeny, byly chřipkovité (flu-like) příznaky při dávce 1,8 g rituximabu a fatální respirační selhání při dávce 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC02

Přípravek Rituzena je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab se specificky váže na transmembránový antigen CD20, což je neglykosylovaný fosfoprotein vyskytující se na pre-B a zralých B-lymfocytech. Tento antigen je exprimován na > 95 % všech B buněk ne Hodgkinových lymfomů.

CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech, ale není přítomen na hematopoetických kmenových buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních tkáních. Antigen se po navázání protilátky neinternalizuje a není také uvolňován z povrchu buňky. CD20 necirkuluje v plazmě jako volný antigen a tedy nevzniká kompetice o navázání protilátek.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B-lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B-lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (complement-dependent cytotoxicity, CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fc γ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD20 přítomný na B lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Počet B-lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky rituximabu. U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B-buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (s mediánem doby do zotavení až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se počet periferních B-buněk snížil na < 10 buněk/ μ l po dvoutýdenním podávání infuzí rituximabu 375 mg/m² a na této úrovni zůstal u většiny pacientů po dobu dalších 6 měsíců. U většiny pacientů (81 %) se po 12 měsících prokázaly známky návratu B-buněk s počtem > 10 buněk/ μ l, po 18 měsících se počet zvýšil u 87 % pacientů.

Klinické zkušenosti v léčbě nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Folikulární lymfom

Monoterapie

Úvodní terapie 4 dávky, jedna týdně
V pivotní studii bylo léčeno 166 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízcem maligním nebo folikulárním B nehodgkinským lymfomem. Pacienti dostávali dávku 375 mg/m² rituximabu podávaného ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) byl v populaci všech zařazených pacientů (intent-to-treat - ITT) zaznamenán ve 48 % (C₉₅ 41 % - 56 %) případů, přičemž v 6 % případů se jednalo o odpověď úplnou (CR), v 42 % o odpověď částečnou (PR). Projikovaný medián doby do progresu onemocnění (TTP) byl u pacientů s léčbou odpovědí stanoven na 13,0 měsíců. V analýze podskupin byla celková míra přežití vyšší u pacientů, jejichž onemocnění bylo řazeno dle IWF (International Working Formulation) do skupiny histologických podtypů B, C a D v porovnání se skupinou A (58 % vs. 12 %), vyšší u nemocných, jejichž největší zjištělá nádorová léze ve svém nejdelším rozměru měřila < 5 cm v porovnání s těmi, u kterých byl průměr tumoru > 7 cm (53 % vs. 38 %) a vyšší u pacientů s chemosenzitivním relapsem v porovnání s pacienty s chemorezistentním relapsem (definováno jako trvání odpovědi méně než 3 měsíce) (50 % vs. 22 %). Odpověď na léčbu u pacientů, kteří prodělali autologní transplantaci kostní dřeně (ABMT), nastala v 78 % případů oproti 43 % u pacientů bez ABMT. Věk, pohlaví, typ lymfomu, iniciační diagnóza, přítomnost nebo absence objemného onemocnění, normální nebo vyšší hodnota LDH či extranodální onemocnění neměly na odpověď na rituximab statisticky významný vliv (Fisherův exaktní test). Statisticky signifikantní korelace (p = 0,0186) byla zjištěna u nemocných s infiltrací kostní dřeně - léčebná odpověď u pacientů s postižením kostní dřeně byla zaznamenána ve 40 %, u nemocných bez infiltrace v 59 %. Tato korelace ale nebyla potvrzena v krokové regresní analýze, ze které jako prognosticky významné vycházejí tyto faktory: histologický typ, bcl-2 pozitivita při zahájení léčby, rezistence na poslední chemoterapii a objemné onemocnění.

Úvodní terapie 8 dávek, jedna týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo celkem 37 pacientů s relabujícím nebo chemoresistentním lymfomem nízkého stupně malignity nebo s folikulárním B buněčným NHL léčeno rituximabem v dávce 375 mg/m², podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu osmi po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 57 % (95 % interval spolehlivosti (CI) 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %), předpokládaná střední doba do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byla 19,4 měsíce (rozmezí 5,3-38,9 měsíce).

Úvodní terapie, objemné onemocnění, 4 dávky, jedna týdně

Byla hodnocena souhrnná data ze tří různých studií, kde bylo léčeno 39 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním objemným onemocněním (rozměr jedné léze ≥ 10 cm v průměru), s nízkomaligními lymfomy nebo s folikulárním B-NHL. Pacienti byli léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m², podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 36 % (CI_{95%} 21 % - 51 %; CR 3 %, PR 33 %), projikovaný medián doby do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byl 9,6 měsíce (rozmezí 4,5-26,8 měsíce).

Opakovaná léčba 4 dávky, jedna týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo zařazeno 58 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízkomaligním lymfomem nebo folikulárním B-buněčným NHL s prokazatelnou odpovědí na předchozí terapii rituximabem, kteří byli opakovaně léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m², podávaným v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Tři z těchto pacientů dostali před zařazením dva cykly rituximabu, byli tedy ve třetím cyklu. Dva pacienti byli ve studii opakovaně léčeni dvakrát. Celkem tedy bylo hodnoceno 50 opakovaných léčebných cyklů, ORR byla 38 % (CI_{95%} 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR) s projikovaným mediánem TTP pro pacienty s léčebnou odpovědí 17,8 měsíce (rozmezí 5,4-26,6). Srovnání s TTP pacientů léčených rituximabem poprvé (TTP 12,4 měsíce) vychází příznivěji pro opakovanou léčbu.

Iniciální léčba v kombinaci s chemoterapií

V otevřené randomizované studii bylo randomizováno celkem 322 pacientů s dříve neléčeným folikulárním lymfomem do skupiny léčené buď chemoterapií CVP (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do celkové dávky maximálně 2 mg v den 1, prednisolon 40 mg/m²/den ve dnech 1-5) opakující se každé 3 týdny do celkového počtu 8 cyklů, nebo do skupiny léčené rituximabem (375 mg/m²) v kombinaci s CVP (R-CVP). Rituximab byl podáván první den každého léčebného cyklu. Celkem bylo léčeno a z pohledu účinnosti analyzováno 321 pacientů (162 R-CVP a 159 CVP). Medián sledování byl 53 měsíce. Léčba R-CVP vedla proti CVP k signifikantnímu zlepšení primárního cílového parametru studie - doby do selhání léčby (27 měsíců proti 6,6 měsícům, $p < 0,0001$, log-rank test). Ve R-CVP skupině byla zaznamenána signifikantně ($p < 0,0001$, chí kvadrát test) vyšší odpověď lymfomu na léčbu (CR, CRu, PR) proti skupině CVP (80,9 % proti 57,2 %). Léčba kombinací R-CVP ve srovnání s CVP významně prodloužila dobu do progresu choroby či úmrtí, 33,6 měsíce oproti 14,7 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Medián trvání odpovědi byl ve skupině R-CVP 37,7 měsíce, ve skupině CVP byl 13,5 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test).

Srovnání celkového přežití mezi léčebnými skupinami ukázalo významný klinický rozdíl: ($p = 0.029$, log-rank test stratifikovaný dle center): míra přežití po 53 měsících byla u pacientů v rameni R-CVP 80,9 %, zatímco u pacientů v rameni CVP to bylo 71,1 %.

Výsledky tří dalších randomizovaných studií, které použily rituximab v kombinaci s jiným chemoterapeutickým režimem než CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon α) také prokázaly významné zlepšení míry odpovědi, na čase závislých parametrů, i celkového přežití. Klíčové výsledky všech 4 studií jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 Shrnutí klíčových výsledků 4 randomizovaných studií fáze III hodnotících přínos rituximabu s různými chemoterapeutickými režimy u folikulárního lymfomu.

Studie	Léčba, počet pacientů	Střední doba sledování, měsíce	ORR %	CR %	Medián doby TTF/PFS/EFS měsíce	Míra OS %
--------	-----------------------	--------------------------------	-------	------	--------------------------------	-----------

Studie	Léčba, počet pacientů	Střední doba sledování, měsíce	ORR %	CR %	Medián doby TTF/PFS/EFS měsíce	Míra OS %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 měsíce 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 roků Nedosažen p < 0,001	18 měsíců 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 nedosažen p < 0,0001	48 měsíců 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 nedosažen p < 0,0001	42 měsíce 84 91 p = 0,029

EFS – Přežití bez příhody

TTP – Doba do progresu či úmrtí

PFS – Přežití bez progresu

TTF – Doba do selhání léčby

Míra OS – Míra přežití v době analýz

Difúzní velkobuněčný ne Hodgkinský lymfom z B buněk

399 dosud neléčených starších pacientů (věk 60 až 80 let) s diagnostikovaným difúzním velkobuněčným B-ne Hodgkinským lymfomem bylo v rámci randomizované, otevřené studie léčeno osmi cykly standardní chemoterapie CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² den 1, doxorubicin 50 mg/m² den 1, vinkristin 1,4 mg/m² den 1 do maximální dávky 2 mg a prednisolon 40 mg/m²/den podávaný ve dnech 1-5) aplikované v intervalu 3 týdnů po osmi cykly nebo rituximab s chemoterapií CHOP (R-CHOP). Přípravek Rituzena byl podáván první den každého léčebného cyklu.

Závěrečná analýza účinnosti byla provedena u všech randomizovaných pacientů (197 CHOP, 202 R-CHOP) a medián trvání následného sledování byl přibližně 31 měsíců. Obě skupiny byly vyrovnané s ohledem na charakteristiku a pokročilost onemocnění na počátku léčby. Závěrečná analýza potvrdila, že léčebný režim R-CHOP byl spojen s klinicky relevantním a statisticky významným prodloužením přežití bez výskytu nežádoucích příhod (což byl hlavní parametr účinnosti, kde příhodou bylo úmrtí, relaps nebo progres onemocnění, nebo zahájení nové léčby lymfomu) (p = 0,0001). Medián trvání bezpříznakového období stanovený metodou Kaplan-Meier byl 35 měsíců ve skupině léčené režimem R-CHOP, ve srovnání s 13 měsíci ve skupině léčené režimem CHOP, což představuje snížení rizika o 41 %. Celkové přežití ve 24 měsíci bylo 68,2 % ve skupině léčené R-CHOP ve srovnání s 57,4 % ve skupině léčené režimem CHOP. Následná analýza trvání celkového přežití, provedená s mediánem doby následného sledování 60 měsíců, potvrdila větší prospěšnost R-CHOP než CHOP (p = 0,0071), což představuje snížení rizika o 32 %.

Analýza všech sekundárních parametrů (míra odpovědi, přežití bez známek progresu, přežití bez známek nemoci, trvání odpovědi) ověřila léčebný účinek R-CHOP ve srovnání s CHOP. Míra úplné odpovědi na léčbu po 8 cyklech byla 76,2 % ve skupině léčené R-CHOP a 62,4 % ve skupině léčené CHOP (p = 0,0028). Riziko progresu nemoci se snížilo o 46 % a riziko relapsu o 51 %. Ve všech podskupinách pacientů (pohlaví, věk, IPI korigovaný na věk, stadium nemoci dle Ann Arbor, ECOG, β_2 2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomy, objemná choroba, mimouzlinová manifestace, postižení kostní dřeně) byly poměry rizik pro asymptomatické přežití a celkové přežití (R-CHOP oproti CHOP) nižší než 0,83 a 0,95. Režim R-CHOP byl spojen se zlepšeným výsledkem léčby u vysoce rizikových a nízkorizikových pacientů podle IPI korigovaného na věk.

Klinické laboratorní nálezy

U 67 pacientů vyšetřovaných pro přítomnost HAMA (protilátky proti myším antigenům) nebyla zaznamenána žádná odpověď. Z 356 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost HACA (human anti-

chimeric antibody) bylo 1,1 % pozitivních (4 pacienti).

Chronická lymfocytární leukemie

Ve dvou otevřených, randomizovaných studiích bylo celkem 817 dosud neléčených pacientů a 552 pacientů s relabující/refrakterní CLL randomizováno k léčbě buď chemoterapií FC (fludarabin 25 mg/m², cyklofosamid 250 mg/m², dny 1-3) podávané každé 4 týdny v 6 cyklech nebo k léčbě rituximabem v kombinaci s chemoterapií FC (R-FC). Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² během prvního dne prvního cyklu před chemoterapií a v dávce 500 mg/m² v den 1 následných léčebných cyklů. Ze studie s relabující/refrakterní CLL byli vyloučeni pacienti, kteří byli dříve léčeni monoklonálními protilátkami nebo kteří nereagovali (definováno jako nedosažení částečné remise po dobu nejméně 6 měsíců) na léčbu fludarabinem nebo jakýmkoliv nukleosidovým analogem. Analýza účinnosti byla provedena u 810 pacientů (403 R-FC, 407 FC) ze studie s první linií léčby (tabulka 5a a tabulka 5b) a u 552 pacientů (276 R-FC, 276 FC) ze studie s relabující/refrakterní CLL (viz tabulka 5).

Ve studii s první linií léčby při mediánu doby sledování 48,1 měsíce byl medián přežití bez progresse ve skupině R-FC 55 měsíců a ve skupině FC 33 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Analýza celkového přežití nadále prokazuje významný přínos léčby R-FC oproti samotné chemoterapii FC ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabulka 5a). Přínos ve smyslu prodloužení PFS byl konzistentně pozorován ve většině podskupin pacientů analyzovaných na základě vstupního rizika choroby (tj. přestadia choroby dle Bineta A-C) (tabulka 5b).

Tabulka 5a Léčba chronické lymfocytární leukemie v první linii
Přehled výsledků účinnosti pro rituximab plus FC vs. samotné FC - medián doby sledování 48,1 měsíce

Parametr účinnosti	Odhad střední doby do příhody dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresse (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0319	27 %
Přežití bez příhody	41,3	51,8	< 0,0001	44 %
Léčebná odpověď (CR, nPR, či PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Četnost CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvání odpovědi*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Přežití bez známk choroby (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Doba do další léčby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Analýza léčebné odpovědi a míry CR pomocí Chí-kvadrátového testu. NR: nedosaženo; n.a.: není použitelné

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR

**: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR

Tabulka 5b První linie léčby chronické lymfocytární leukemie
Poměry rizik pro přežití bez progresse podle stadia dle Bineta (ITT) – medián doby sledování 48,1 měsíce

Přežití bez progresse (PFS)	Počet pacientů		Poměr rizik (95 % CI)	p-hodnota (Wald test, neadjustovaný)
	FC	R-FC		
Stadium A dle Bineta	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium B dle Bineta	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stadium C dle Bineta	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Interval spolehlivosti

Ve studii s relabující/refrakterní CLL bylo přežití bez progresse (primární cílový parametr) 30,6 měsíců

ve skupině R-FC a 20,6 měsíců ve skupině FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Prospěch PFS byl pozorován u téměř všech pacientů analyzovaných subskupin podle rizika onemocnění na začátku studie. Mírné, ale ne významné zlepšení v celkovém přežití bylo zaznamenáno v rameni R-FC v porovnání s FC.

Tabulka 6 Léčba relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie – shrnutí výsledků účinnosti rituximabu s FC v porovnání s FC samotným (medián doby sledování 25,3 měsíců).

Parametr účinnosti	Odhad mediánu doby do příhody dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové přežití	51,9	NR	0,2874	1 %
Přežití bez příhody	19,3	28,7	0,0002	26 %
Léčebná odpověď* (CR, nPR, či PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Míry CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvání odpovědi *				
Přežití bez známek choroby (DFS)**	27,6	39,6	0,0052	31 %
	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Doba do další léčby	34,2	NR	0,0024	35 %

Analýza léčebné odpovědi a míry CR pomocí Chí-kvadrátového testu. NR: nedosaženo n.a.: není použitelné

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR;

**: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR;

Výsledky z dalších podpůrných studií, které využívaly v léčbě CLL rituximab v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy u dříve neléčených a/nebo relabujících/refrakterních pacientů s CLL (zahrnující CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin a klauribin) také ukázaly vysokou míru úplných odpovědí s přínosem ohledně PFS, i když s mírně vyšší toxicitou (zvláště myelotoxicitou). Tyto studie podporují užití rituximabu s jakoukoli chemoterapií.

Údaje od přibližně 180 pacientů předléčených rituximabem prokázaly klinický prospěch (včetně CR) a podporují opakovanou léčbu rituximabem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s folikulárním lymfomem a chronickou lymfocytární leukémií. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Klinické zkušenosti u granulomatózy s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) a mikroskopické polyangiitidy

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící noninferioritu přípravku bylo zařazeno a léčeno celkem 197 pacientů ve věku 15 let nebo starších se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (75 %) a mikroskopickou polyangiitidou (24 %).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď perorálním cyklofosfamidem v dávce 2 mg/kg/den podávané denně po dobu 3-6 měsíců, nebo k léčbě rituximabem (375 mg/m²) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Všichni pacienti v rameni s cyklofosfamidem dostávali udržovací léčbu azathioprinem v průběhu období následného sledování. Pacienti v obou ramenech dostávali pulsní intravenózní (i.v.) léčbu methylprednisolonem v denní dávce 1000 mg (nebo ekvivalentní dávku jiného glukokortikoidu) po dobu 1-3 dnů, po které následovala perorální léčba prednisonem (1 mg/kg/den s maximální dávkou nepřesahující 80 mg/den). Léčba prednisonem musela být ukončena do 6 měsíců od

zahájení studijní léčby.

Primárním výsledkem bylo dosažení úplné remise v 6. měsíci definované jako BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 a vysazení léčby glukokortikoidy. Předem určená hranice noninferiority pro rozdíl v léčbě byla 20 %. Studie prokázala noninferioritu rituximabu vůči cyklofosfamidu u úplné remise (CR) v 6. měsíci léčby (tabulka 7).

Účinnost byla pozorována jak u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním, tak i u pacientů s relabujícím onemocněním (tabulka 8).

Tabulka 7 Procento pacientů, kteří dosáhli úplné remise v 6. měsíci (populace všech zařazených pacientů - intent-to-treat population*)

	Rituximab (n = 99)	Cyklofosamid (n = 98)	Rozdíl v léčbě (rituximab-cyklofosamid)
Míra	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b CI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- CI = interval spolehlivosti

* Nejhorší zaznamenaný případ

^a Non-inferiorita byla prokázána, protože nižší hranice (-3,2 %) byla vyšší než předem stanovená hranice noninferiority (-20 %).

^b 95,1 % hladina spolehlivosti odpovídá dalšímu 0,001 alfa k výpočtu průběžné analýzy účinnosti.

Tabulka 8 Úplná remise v 6. měsíci podle stavu onemocnění

	Rituximab	Cyklofosamid	Rozdíl (CI 95 %)
Všichni pacienti	n = 99	n = 98	
Nově diagnostikovaní	n = 48	n = 48	
Relabující	n = 51	n = 50	
Úplná remise			
Všichni pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Nově diagnostikovaní	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6; 15,3)
Relabující	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

u pacientů s chybějícími údaji se použil nejhorší zaznamenaný případ.

Úplná remise ve 12 a 18 měsících

Ve skupině léčené rituximabem dosáhlo úplné remise 48 % pacientů ve 12 měsících a 39 % pacientů v 18 měsících. U pacientů léčených cyklofosfamidem (následovaným azathioprinem k udržení úplné remise) dosáhlo úplné remise 39 % pacientů ve 12 měsících a 33 % pacientů v 18 měsících. Od 12. do 18. měsíce bylo ve skupině léčené rituximabem pozorováno 8 relapsů, ve srovnání s 4 relapsy ve skupině léčené cyklofosfamidem.

Opakovaná léčba rituximabem

Na základě hodnocení zkoušejícím podstoupilo 15 pacientů druhý cyklus léčby rituximabem k léčbě relapsu aktivity onemocnění, ke kterému došlo mezi 6 a 18 měsíci po prvním cyklu léčby rituximabem. Omezené údaje ze současné studie znemožňují hodnocení týkající se účinnosti následných cyklů léčby rituximabem u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou.

Následná imunosupresivní léčba může být obzvláště vhodná u pacientů s rizikem relapsu (např. s dřívějším relapsem v minulosti a granulomatózou s polyangiitidou nebo pacienti s rekonstitucí B lymfocytů kromě sledování PR3-ANCA). Pokud bylo dosaženo remise použitím rituximabu, může se zvážit následná imunosupresivní léčba jako prevence relapsu. Nebyla prokázána účinnost a bezpečnost udržovací terapie rituximabem.

Laboratorní vyšetření

Celkem 23/99 (23 %) pacientů léčených rituximabem v této studii bylo HACA pozitivních do 18.

měsíce. Žádný z 99 pacientů léčených rituximabem nebyl HACA pozitivní při screeningu. Klinický význam tvorby HACA u pacientů léčených rituximabem není zřejmý.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nehodgkinské lymfomy

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 298 pacientů s NHL, kteří dostali jednu či více infuzí rituximabu samostatně či v kombinaci s chemoterapií CHOP (použité dávky rituximabu se pohybovaly v rozmezí od 100 do 500 mg/m²), byly hodnoty nespecifické clearance (CL₁), specifické clearance (CL₂) pravděpodobně ovlivněné B buňkami či nádorovou náloží a centrálním distribučním objemem (V₁) odhadnuty v typické populaci na 0,14 l/den, 0,59 l/den a 2,7 l, v uvedeném pořadí. Odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu rituximabu byl 22 dní (rozmezí 6,1-52 dní). Vstupní hodnota počtu CD19 pozitivních buněk a velikost měřitelných nádorových ložisek zřejmě přispěla k variabilitě hodnoty CL₂ pro rituximab u hodnot získaných od 161 pacientů, kteří dostali intravenózní dávku 375 mg/m² ve 4 týdenních dávkách. Pacienti s vyšším počtem CD19 pozitivních buněk nebo nádorových ložisek měli vyšší hodnotu CL₂. I po korekci hodnot na počet CD19 pozitivních buněk a velikost nádorových ložisek však přetrvávala velká interindividuální variabilita hodnot CL₂. Hodnota V₁ byla ovlivněna hodnotou tělesného povrchu (BSA, body surface area) a terapií CHOP. Tato variabilita hodnoty V₁ (27,1 % a 19,0 %) ovlivněná BSA (1,53 do 2,32 m²) a současnou terapií CHOP byla relativně malá. Věk, pohlaví a stav tělesné aktivity dle WHO nijak neovlivnily farmakokinetiku rituximabu. Tato analýza naznačuje, že úprava dávky rituximabu by u žádné z testovaných proměnných pravděpodobně nevedla k zásadnímu omezení jeho farmakokinetické variability.

Rituximab podávaný v dávce 375 mg/m² formou intravenózní infuze ve 4 dávkách s týdenním intervalem 203 pacientům s NHL dosud neléčeným rituximabem měl za výsledek střední hodnotu C_{max} po čtvrté infuzi 486 µg/ml (rozmezí od 77,5 do 996,9 µg/ml). Rituximab byl zjištěitelný v séru pacientů 3-6 měsíců po ukončení léčby.

Po podání rituximabu v dávce 375 mg/m² ve formě intravenózní infuze v 8 infuzích v týdenních odstupech 37 pacientům s NHL se zvyšovala střední hodnota C_{max} s každou následnou infuzí, v rozpětí od 243 µg/ml (rozmezí 16-582 µg/ml) po první infuzi, až do 550 µg/ml (rozmezí 171-1177 µg/ml) po osmé infuzi.

Farmakokinetický profil rituximabu podávaného v 6 infuzích v dávce 375 mg/m² v kombinaci s 6 cykly chemoterapie CHOP byl podobný profilu rituximabu podávaného samostatně.

Chronická lymfocytární leukémie

Rituximab byl u pacientů s CLL podáván pomocí intravenózní infuze v prvním cyklu v dávce 375 mg/m² s následným zvýšením dávky na 500 mg/m² v každém z 5 dalších cyklů v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem. Průměrná C_{max} (N = 15) byla 408 µg/ml (rozmezí 97-764 µg/ml) po páté infuzi 500 mg/m² a průměrný terminální poločas byl 32 dní (rozmezí 14-62 dní).

Rheumatoidní artritida

Po podání dvou intravenózních infuzí 1000 mg rituximabu v odstupu dvou týdnů byl průměr terminálního poločasu 20,8 dne (rozmezí 8,58 až 35,9 dne), průměrná systémová clearance 0,23 l/den (rozmezí 0,091 až 0,67 l/den), průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu 4,6 l (rozmezí 1,7 až 7,5 l). Populační farmakokinetickou analýzou při použití stejných dat byly získány obdobné průměrné hodnoty systémové clearance (0,26 l) a poločasu (20,4 dne). Z populačních farmakokinetických analýz vyplynulo, že BSA a pohlaví byly nejdůležitějšími proměnnými pro vysvětlení variability farmakokinetických parametrů mezi pacienty. Po úpravě hodnot vzhledem k BSA vykazovali muži větší objem distribuce a rychlejší clearance než ženy. Farmakokinetické rozdíly spojené s pohlavím nebyly považovány za klinicky relevantní a nevyžadovaly úpravu dávky. U pacientů s jaterním poškozením nebo renální nedostatečností nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg intravenózně v den 1 a 15 ve čtyřech studiích. Ve všech těchto studiích byla farmakokinetika rituximabu přímo úměrná dávce v celém hodnoceném rozmezí dávek. Průměrná C_{max} sérového rituximabu se po podání první infuze pohybovala v rozmezí 157 až 171 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 298 do 341 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. Po druhé infuzi se průměrná C_{max} pohybovala v rozmezí od 183 do 198 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 355 do 404 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální poločas eliminace se pohyboval v rozmezí od 15. do 16. dne při dávce 2 x 500 mg a 17 až 21 dnů při dávce 2 x 1000 mg. Průměrná C_{max} byla o 16 až 19 % vyšší po podání druhé infuze v porovnání s první infuzí u obou dávek.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg i.v. při opakovaném zahájení léčby ve druhém léčebném cyklu. Průměrná C_{max} sérového rituximabu po první infuzi byla 170 až 175 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a 317 až 370 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. C_{max} po podání druhé infuze byla 207 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 377 do 386 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální eliminační poločas po druhé infuzi po druhém cyklu byl 19 dnů při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 21 do 22 dnů při dávce 2 x 1000 mg. Farmakokinetické parametry rituximabu byly srovnatelné v obou cyklech léčby.

U populace s nedostatečnou odpovědí na anti-TNF terapii byly farmakokinetické parametry po podání stejných dávek rituximabu (2 x 1000 mg i.v., v odstupu 2 týdnů) podobné, s průměrnou maximální sérovou koncentrací 369 $\mu\text{g/ml}$ a průměrným poločasem 19,2 dne.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů od 97 pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou, kteří byli léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m^2 jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 23 dnů (rozmezí 9-49 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,313 l/den (rozmezí 0,116-0,726 l/den) resp. 4,50 l (rozmezí 2,25-7,33 l). Farmakokinetické parametry rituximabu u těchto pacientů se zdají podobné parametrům pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rituximab se ukázal jako látka vysoce specifická k CD20 antigenu na B-lymfocytech. Studie prováděné na opicích rodu cynomolgus neprokázaly jiný druh toxicity než očekávanou farmakologickou depleci B-lymfocytů v periferní krvi a v lymfatických tkáních.

Studie vývojové toxicity byly provedeny u opic rodu cynomolgus při podávání dávek do 100 mg/kg (20. - 50. den březosti) a neprokázaly žádnou embryotoxicitu pro plod, která by byla spojena s rituximabem. V závislosti na dávce přípravku však byla pozorována farmakologická deplece B-lymfocytů v lymfatických orgánech plodu, která přetrvávala postnatálně a byla doprovázena snížením hladiny IgG u narozených opic. Počet B-lymfocytů se u těchto zvířat vrátil k normální hodnotě během 6 měsíců po narození a nedošlo ke snížené reakci na imunizaci.

Standardní testy pro vyšetření mutagenity nebyly prováděny, neboť tyto testy nejsou pro tento typ molekuly relevantní. Dlouhodobé studie na zvířatech, které by měly určovat kancerogenní potenciál rituximabu, nebyly provedeny.

Nebyly provedeny konkrétní studie stanovující účinky rituximabu na fertilitu. V obecných studiích toxicity na opicích rodu cynomolgus nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na reprodukční orgány samců či samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mezi rituximabem a vaky či infuzními soupravami z polyvinylchloridu nebo polyethylenu nebyla pozorována inkompatibilita.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Naředěný přípravek

Připravený infuzní roztok rituximabu je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně pak 12 hodin při pokojové teplotě (nepřesahující 30 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s pryžovou zátkou, obsahující 500 mg rituximabu v 50 ml. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Rituzena je připravený ve sterilní, nepyrogenní lahvičce pro jedno použití bez konzervačních látek.

Asepticky se natabí do stříkačky potřebné množství přípravku Rituzena a zředí se na vypočítanou koncentraci rituximabu 1 až 4 mg/ml v infuzním vaku obsahujícím sterilní, apyrogenní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo vodný roztok 5% glukózy. Aby se výsledný roztok dobře promíchal, je nutné jemně obrátit vak vzhůru nohama, aby se nevytvořila pěna. Zvláštní péče musí být věnována sterilitě připravovaných roztoků. Jelikož léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální nebo bakteriostatické konzervační látky, musí se dodržovat aseptické postupy. Léčivý přípravek k parenterálnímu použití má být ještě před aplikací vizuálně zkontrolován z hlediska obsahu pevných částic a změny barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1206/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

CELLTRION Inc.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Korejská republika

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, Velká Británie

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, Velká Británie

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Jiné než onkologické indikace:

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že všem lékařům, u kterých lze očekávat, že budou předepisovat přípravek Rituzena, budou poskytnuty následující materiály:

Informace o přípravku

Informace pro lékaře

Informace pro pacienta

Karta pro pacienta

Informace o přípravku Rituzena určená pro lékaře má obsahovat následující základní údaje:

- Nutnost pečlivého sledování v průběhu podání v prostředí, kde jsou prostředky k resuscitaci ihned dostupné
- Před zahájením léčby přípravkem Rituzena je nutnost kontroly z důvodu infekce, imunosuprese, předchozí/současné medikace i nedávno užívané, která by mohla ovlivnit imunitní systém, nebo plánované očkování
- Nutnost pečlivého monitorování pacienta z důvodu infekce, zvláště pak PML v průběhu a po léčbě přípravkem Rituzena
- Podrobné informace o riziku PML, potřebu včasné diagnózy PML a odpovídající opatření u diagnózy PML
- Nutnost informovat pacienty o riziku infekcí a PML včetně upozornění na příznaky a nutnost ihned kontaktovat lékaře, jakmile se kterýkoliv z těchto příznaků objeví
- Nutnost poskytnout pacientům při každé infuzi Karta pro pacienta

Informace pro pacienta léčeného přípravkem Rituzena má obsahovat následující základní údaje:

- Podrobné informace o riziku infekcí a PML
- Informace o známkách a příznacích infekcí, obzvláště PML a nutnost ihned kontaktovat lékaře, jakmile se kterýkoliv příznak objeví
- Důležitost poskytnutí těchto informací partnerovi nebo poskytovateli péče
- Informace o Kartě pro pacienta

Karta pro pacienta s jiným než onkologickým onemocněním léčeného přípravkem Rituzena má obsahovat následující základní údaje:

- Nezbytnost mít kartu stále u sebe a ukázat ji každému ošetřujícímu lékaři nebo zdravotnickému personálu
- Upozornění na riziko infekcí a PML, včetně příznaků
- Nezbytnost kontaktovat ošetřujícího lékaře, jakmile se příznaky objeví

Onkologické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že všem lékařům, kteří budou předepisovat přípravek Rituzena, jsou poskytnuty následující materiály:

Informace o přípravku

Informace pro lékaře

Informace pro lékaře o přípravku Rituzena má obsahovat následující základní údaje:

- Informace, že přípravek má být podáván pouze intravenózně, aby nedošlo k chybám při podání.

Informace pro lékaře a Informace pro pacienta musí být před distribucí odsouhlaseny národní autoritou a Karta pro pacienta má být vložena do vnitřního obalu.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rituzena 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
Rituximabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 100 mg
Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocných Látek: chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
100 mg / 10 ml
2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte vnitřní obal v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1206/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rituzena 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
Rituximabum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rituzena 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
Rituximabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 500 mg
Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocných Látek: chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
500 mg / 50 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1206/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikačním.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rituzena 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
Rituximabum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. JINÉ

TEXT KARTY PRO PACIENTA S JINÝM NEŽ ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

<u>Karta pacienta s neonkologickým onemocněním léčeného přípravkem RITUZENA (rituximab)</u> Proč jsem dostal(a) tuto kartu? U tohoto léčivého přípravku se může projevit vyšší náchylnost k infekcím. Tato karta Vám sděluje: • Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rituzena užívat • Jaké jsou příznaky infekce • Co máte dělat, jestliže se u Vás infekce projeví. Na zadní straně této karty je také uvedeno Vaše jméno, jméno lékaře a jeho telefonní číslo. Co mám dělat s touto kartou? • Tuto kartu mějte vždy u sebe – například v náprsní kapse nebo v peněžence. • Ukažte tuto kartu každému lékaři, zdravotní sestře nebo zubaři, které navštívíte – nejen svému ošetřujícímu specialistovi, který Vám předepisuje přípravek Rituzena. Noste tuto kartu u sebe po dobu 2 let po poslední dávce přípravku Rituzena. To je z důvodu, že může dojít k projevům nežádoucích účinků i několik měsíců po ukončení léčby. Kdy nemám užívat přípravek Rituzena? Neužívejte přípravek Rituzena, pokud trpíte závažnou infekcí nebo máte závažné problémy s imunitním systémem. Upozorněte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte nebo jste v minulosti užíval(a) léky, které by mohly ovlivnit Váš imunitní systém včetně chemoterapie. Jaké jsou příznaky infekce? Dávejte si pozor na následující možné příznaky infekce: • Horečka nebo přetrvávající kašel • Úbytek hmotnosti • Bolest bez poranění • Celkově se nebudete cítit dobře, apatie.	Co dalšího musím vědět? Vzácně může přípravek Rituzena způsobit závažnou mozkovou infekci, která se nazývá „progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)“. Ta může vést k úmrtí. • Příznaky PML zahrnují: – Zmatenost, ztrátu paměti nebo poruchy myšlení – Ztrátu rovnováhy nebo změnu chůze nebo řeči – Menší sílu nebo slabost na jedné straně Vašeho těla – Rozmazané vidění nebo ztrátu zraku. V případě, že se u Vás projeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte okamžitě lékaře či zdravotní sestru. Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem Rituzena. Kde mohu získat více informací? Více údajů naleznete v příbalové informaci přípravku Rituzena. Datum zahájení léčby a kontaktní údaje Datum poslední infuze: _____ Datum první infuze: _____ Jméno pacienta: _____ Jméno lékaře: _____ Kontakt na lékaře: _____ Ujistěte se, že máte s sebou při každé návštěvě lékaře seznam všech ostatních léků, které užíváte. Pokud máte jakékoli otázky týkající se této karty, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo zdravotní sestry.
--	---

V případě, že se u Vás projeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte okamžitě lékaře či zdravotní sestru.

Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem Rituzena.

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rituzena 100 mg koncentrát pro infuzní roztok rituximabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Rituzena a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rituzena používat
3. Jak se přípravek Rituzena podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rituzena uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rituzena a k čemu se používá

Co je přípravek Rituzena

Přípravek Rituzena obsahuje léčivou látku „rituximab“. To je zvláštní druh bílkoviny nazývaný „monoklonální protilátka“. Je navržen tak, aby se navázal na jeden typ bílých krvinek nazývaných „B lymfocyty“. Po vazbě na povrch této buňky způsobí rituximab její zánik.

K čemu se přípravek Rituzena používá

Přípravek Rituzena se používá k léčbě několika různých onemocnění u dospělých. Lékař Vám může přípravek Rituzena předepsat k léčbě:

a) nehodgkinského lymfomu

To je onemocnění lymfatické tkáně (část imunitního systému), která ovlivňuje B lymfocyty. Přípravek Rituzena může být podán samostatně nebo s jinými léky nazývanými „chemoterapeutika“.

b) chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější formou leukemie u dospělých. CLL postihuje zejména B lymfocyty, které vznikají v kostní dřeni a vyvíjejí se v lymfatických uzlinách. Pacienti s CLL mají příliš mnoho abnormálních lymfocytů, které se hromadí zejména v kostní dřeni a krvi. Šíření těchto abnormálních B-lymfocytů je příčinou příznaků, které můžete pociťovat. Přípravek Rituzena v kombinaci s chemoterapií ničí tyto buňky.

c) granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Přípravek Rituzena se používá k navození remise u granulomatózy s polyangiitidou (dříve nazývané Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopické polyangiitidy; podává se v kombinaci s kortikosteroidy. Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida jsou dvě formy zánětlivého onemocnění cév, které postihuje převážně plíce a ledviny, ale může postihnout i jiné orgány. U těchto onemocnění hrají roli i B lymfocyty.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rituzena používat

Nepoužívejte přípravek Rituzena pokud:

- jste alergický(á) na rituximab, na jiné proteiny podobného typu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- máte v současnosti závažnou aktivní infekci
- máte oslabený imunitní systém
- máte závažné srdeční selhání nebo závažné nekontrolované srdeční onemocnění a máte granulomatózu s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidu.

Nepoužívejte přípravek Rituzena, pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Rituzena, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) nebo možná právě máte žloutenku. To je proto, že v některých případech by přípravek Rituzena mohl znovu vyvolat žloutenku typu B (hepatitidu B), která může velmi vzácně vést k úmrtí. U pacientů, kteří někdy měli hepatitidu B, musí lékař pečlivě sledovat příznaky aktivní infekce.
- jste někdy měl(a) onemocnění srdce (jako je angina pectoris, onemocnění srdce nebo selhání srdce) nebo pokud jste někdy měl(a) obtíže s dýcháním.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán. Lékař Vám bude během léčby přípravkem Rituzena věnovat zvláštní pozornost.

Máte-li granulomatózu s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidu, informujte lékaře

- jestliže si myslíte, že máte infekční onemocnění, dokonce i v případě lehkého nachlazení. Buňky, které jsou likvidovány přípravkem Rituzena, pomáhají organismu bojovat s infekcí, a proto byste během léčby přípravkem Rituzena mohl(a) dostat infekci. Pokud infekcemi trpíte často anebo mají těžký průběh, řekněte to prosím, rovněž svému lékaři.
- jestliže je pravděpodobné, že budete v blízké budoucnosti potřebovat nějaké očkování, včetně očkování před odjezdem do ciziny. Některé očkovací látky by neměly být aplikovány současně s přípravkem Rituzena nebo v měsících po obdržení přípravku Rituzena. Před léčbou přípravkem Rituzena lékař zkontroluje, zda byste neměl(a) nějaké očkování dostat.

Děti a dospívající

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let. To je z důvodu, že není k dispozici mnoho informací o používání přípravku Rituzena u dětí a mladých lidí.

Další léčivé přípravky a přípravek Rituzena

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Důvodem je, že přípravek Rituzena může ovlivňovat způsob účinku některých dalších léků. Stejně tak ostatní léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Rituzena.

Konkrétně, informujte svého lékaře:

- jestliže užíváte léky na vysoký krevní tlak. Můžete být požádán(a), abyste tyto léky neužíval(a) 12 hodin předtím, než Vám bude podán přípravek Rituzena. To je proto, že u některých osob dochází během podání přípravku Rituzena k poklesu krevního tlaku.
- jestliže jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou ovlivnit Váš imunitní systém - jako jsou chemoterapeutika nebo imunosupresiva.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán.

Těhotenství a kojení

Musíte sdělit svému lékaři nebo zdravotní sestře, že jste těhotná, nebo že si nejste jistá, zda nejste těhotná, nebo že zamýšlíte otěhotnět. Přípravek Rituzena je totiž protilátka, která může procházet placentou a ovlivnit dítě.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte Vy i Váš partner během léčby přípravkem Rituzena a ještě 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční metody.

Nekojte během léčby přípravkem Rituzena. Nekojte také 12 měsíců po ukončení poslední léčby přípravkem Rituzena. Přípravek Rituzena může procházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek Rituzena ovlivňuje schopnost řídit, používat jakékoli přístroje nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Rituzena podává

Jak se přípravek podává

Přípravek Rituzena Vám bude podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s užíváním této léčby. Budou Vás pečlivě sledovat během podání tohoto léčivého přípravku. Je to pro případ, že by se u Vás projevil nežádoucí účinky.

Vždy Vám bude přípravek Rituzena podán „kapačkou“ (nitrožilní infuze).

Léčivé přípravky podávané před každým podáním přípravku Rituzena

Před podáním přípravku Rituzena Vám budou podány další léky (premedikace) k zabránění nebo ke snížení možného rizika nežádoucích účinků.

Jakou dávku a jak často budete přípravek dostávat

a) Pokud jste léčen(a) z důvodu ne Hodgkinského lymfomu

- *Dostáváte-li pouze přípravek Rituzena*
Přípravek Rituzena Vám bude podáván jedenkrát týdně po dobu 4 týdnů. Léčbu přípravkem Rituzena lze opakovat.
- *Dostáváte-li přípravek Rituzena v kombinaci s chemoterapií*
Přípravek Rituzena Vám bude podáván ve stejný den jako chemoterapie. Většinou je podáván každé 3 týdny, až 8krát.

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu chronické lymfocytární leukemie

Jste-li léčen(a) přípravkem Rituzena v kombinaci s chemoterapií, budete dostávat přípravek Rituzena každých 23 dnů, pokud Vám nebude podáno 6 dávek. Chemoterapie má být podávána po infuzi přípravku Rituzena. Lékař rozhodne, zda budete dostávat současně další léčbu.

c) Pokud jste léčen(a) z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Léčba přípravkem Rituzena sestává ze čtyř oddělených infuzí, které se podávají v týdenních intervalech. Před začátkem léčby přípravkem Rituzena se obvykle podávají v injekcích kortikosteroidy. Perorální (ústí podávanou) léčbu kortikosteroidy může lékař zahájit kdykoli.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírného až středně těžkého stupně, některé však mohou být závažné a mohou vyžadovat léčbu. Vzácně mohou některé z těchto účinků vést k úmrtí.

Reakce na infuzi

Během infuze nebo v prvních 2 hodinách první infuze se může objevit horečka, zimnice a třesavka. Méně často se u některých pacientů mohou objevit bolest v místě vpichu infuze, puchýře, svědění, pocit nemoci, únava, bolest hlavy, dechové obtíže, otok jazyka nebo hrdla, svědění v nose nebo rýma, zvracení, návaly horka nebo bušení srdce, srdeční příhoda (infarkt) nebo snížení počtu krevních destiček. Jestliže máte srdeční onemocnění nebo anginu pectoris, mohou se tyto reakce na podání infuze zhoršit. Pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **řekněte to okamžitě zdravotníkovi, který Vám podává infuzi** protože může být potřeba průběh infuze zpomalit nebo zastavit. Může být zapotřebí další léčba, např. podání antihistaminik nebo paracetamolu. Poté, co příznaky odezní nebo se zmírní, může infuze pokračovat. Po druhé infuzi je již výskyt reakcí méně pravděpodobný. Pokud jsou tyto reakce závažné, lékař může rozhodnout, že Vám léčbu přípravkem Rituzena ukončí.

Infekce

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekčního onemocnění, které zahrnují:

- horečku, kašel, bolest v krku, pocit pálení při močení nebo pokud budete pociťovat slabost nebo se celkově nebudete cítit dobře.
- ztrátu paměti, poruchy myšlení, problémy s chůzí nebo ztrátu vidění – to může být z důvodu velmi vzácné, závažné mozkové infekce, která může vést k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo PML).

V průběhu léčby přípravkem Rituzena se může projevit vyšší náchylnost k infekcím.

Často jde o nachlazení, mohou se však vyskytnout případy zápalu plic nebo infekce močových cest.

Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v oddávce „Další nežádoucí účinky“.

Kožní reakce

Velmi vzácně se vyskytují závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách. **V případě, že budete mít kterýkoliv z těchto příznaků, informujte okamžitě svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky zahrnují:

- a) Pokud jste lečen(a) z důvodu ne Hodgkinského lymfomu či chronické lymfocytární leukémie

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- bakteriální nebo virová infekce, zánět průdušek (bronchitida)
- pokles počtu bílých krvinek, někdy provázený horečkou, nebo nízký počet krvinek nazývaných „krevní destičky“
- nevolnost (pocit na zvracení)
- vypadávání vlasů na temeni hlavy, zimnice, bolest hlavy
- snížená imunita – z důvodu poklesu hladiny protilátek nazývaných „imunoglobuliny“ (IgG) v krvi, které se podílejí na ochraně proti infekci.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce krve (sepsy), zápal plic, pásový opar, nachlazení, infekce dýchacích cest, plísňové infekce, infekce neznámého původu, infekce vedlejších nosních dutin, žloutenka typu B
- pokles počtu červených krvinek (anémie), pokles počtu všech krvinek
- alergické reakce (přecitlivělost)

- zvýšená hladina cukru v krvi, pokles tělesné hmotnosti, otok obličeje či celého těla, vzestup hladiny enzymu „laktátdehydrogenáza (LDH)“ v krvi, pokles hladiny vápníku v krvi
- poruchy kožního cití jako například snížená citlivost, brnění, bodání, pálení, nepříjemné pocity, zhoršení hmatu
- pocity neklidu, potíže s usínáním
- zrudnutí v obličeji a na dalších místech kůže jako důsledek rozšíření cév
- závratě nebo úzkost
- zvýšená tvorba slz, poruchy slzného kanálku, zánět očí (zánět spojivek)
- zvonění v uších (ušní šelest), bolest ucha
- srdeční obtíže - jako jsou srdeční příhoda (infarkt myokardu) a nepravidelná nebo zrychlená srdeční činnost
- vzestup či pokles krevního tlaku (snížení krevního tlaku po postavení)
- stažení svalů dýchacích cest způsobující sípání (bronchospasmus), zánět, podráždění plicích, v hrdle nebo dutinách, dušnost, rýma
- zvracení, průjem, bolest břicha, podráždění nebo vředy v hrdle a ústech, poruchy polykání, zácpa, trávicí obtíže
- poruchy příjmu potravy: snížení množství přijímané potravy s následným poklesem tělesné hmotnosti
- kopřivka, zvýšené pocení, noční pocení
- svalové problémy – jako jsou napětí svalů, bolest kloubů nebo svalů, bolest zad a krku
- celkové nepříjemné pocity nebo pocit stísněnosti nebo únavy, třes, příznaky chřipky
- poruchy více tělních orgánů.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- poruchy krevní srážlivosti, pokles tvorby červených krvinek, zvýšená destrukce červených krvinek (aplastická hemolytická anémie), otok nebo zvětšení lymfatických uzlin
- pokles nálady a ztráta zájmu a potěšení z obvyklých činností, nervozita
- problémy s chutí – jako například změna vnímání, jak věci chutnají
- srdeční obtíže - jako například zpomalení srdečního rytmu nebo bolest na hrudi (angina pectoris)
- astma, nedostatečné okysličení tělesných orgánů
- zvětšení břicha.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- krátkodobé zvýšení množství některých typů protilátek v krvi (zvané imunoglobuliny IgM), chemické poruchy krve způsobené rozpadem zničených nádorových buněk
- poškození nervů v rukách a nohách, ochrnutí obličeje
- srdeční selhání
- zánět cév včetně těch, které vedou ke kožním příznakům
- selhání dýchání
- poškození (proděravění) střevní stěny
- závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.
- selhání ledvin
- závažná ztráta zraku.

Není známo (nežádoucí účinky vyskytující se s neznámou četností):

- snížení počtu bílých krvinek, ke kterému dochází se zpožděním
- okamžité snížení počtu krevních destiček související s infuzí - to může být vratné, ale ve vzácných případech může končit úmrtím
- ztráta sluchu, ztráta jiných smyslů.

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce, jako jsou hrudní infekce, infekce močových cest (bolest při močení), nachlazení a herpetické infekce
- alergické reakce, které se s větší pravděpodobností objeví v průběhu infuze, ale mohou se objevit během až 24 hodin po podání infuze
- průjem
- kašel nebo dušnost
- krvácení z nosu
- zvýšení krevního tlaku
- bolest kloubů nebo zad
- svalové záškuby nebo chvění
- pocit závratí
- třes (chvění, nejčastěji rukou)
- obtíže se spánkem (nespavost)
- otoky rukou nebo kotníků.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- porucha trávení
- zácpa
- kožní vyrážky, včetně akné nebo pupíků
- návaly horka nebo zarudnutí kůže
- ucpaný nos (překrvení nosní sliznice)
- ztuhlost nebo bolest svalů
- bolest ve svalech nebo v rukou nebo nohou
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- nízký počet krevních destiček
- zvýšené množství draslíku v krvi
- změny srdečního rytmu nebo zrychlení srdečního rytmu.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.
- opětný výskyt žloutenky (hepatitida B).

Přípravek Rituzena může rovněž způsobit změny v laboratorních testech, které Vám provádí lékař.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rituzena uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní

prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rituzena obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Rituzena je rituximabum. Injekční lahvička obsahuje rituximabum 100 mg. Jeden ml koncentrátu obsahuje rituximabum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Rituzena vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rituzena je čirý, bezbarvý roztok ve formě koncentrátu pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce. Balení po 2 skleněných injekčních lahvičkách.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, Velká Británie

a

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2140
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, Velká Británie

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 7D60, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rituzena 500 mg koncentrát pro infuzní roztok rituximabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Rituzena a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rituzena používat
3. Jak se přípravek Rituzena podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rituzena uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rituzena a k čemu se používá

Co je přípravek Rituzena

Přípravek Rituzena obsahuje léčivou látku „rituximab“. To je zvláštní druh bílkoviny nazývaný „monoklonální protilátka“. Je navržen tak, aby se navázal na jeden typ bílých krvinek nazývaných „B lymfocyty“. Po vazbě na povrch těchto buněk způsobí rituximab její zánik.

K čemu se přípravek Rituzena používá

Přípravek Rituzena se používá k léčbě několika různých onemocnění u dospělých. Lékař Vám může přípravek Rituzena předepsat k léčbě:

a) nehodgkinského lymfomu

To je onemocnění lymfatické tkáně (část imunitního systému), která ovlivňuje B lymfocyty.

Přípravek Rituzena může být podán samostatně nebo s jinými léky nazývanými „chemoterapeutika“.

b) chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější formou leukemie u dospělých. CLL postihuje zejména B-lymfocyty, které vznikají v kostní dřeni a vyvíjejí se v lymfatických uzlinách. Pacienti s CLL mají příliš mnoho abnormálních lymfocytů, které se hromadí zejména v kostní dřeni a krvi. Šíření těchto abnormálních B-lymfocytů je příčinou příznaků, které můžete pociťovat. Přípravek Rituzena v kombinaci s chemoterapií ničí tyto buňky.

c) granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Přípravek Rituzena se používá k navození remise u granulomatózy s polyangiitidou (dříve nazývané Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopické polyangiitidy; podává se v kombinaci s kortikosteroidy. Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida jsou dvě formy

zánětlivého onemocnění cév, které postihuje převážně plíce a ledviny, ale může postihnout i jiné orgány. U těchto onemocnění hrají roli i B lymfocyty.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rituzena používat

Nepoužívejte přípravek Rituzena pokud:

- jste alergický(á) na rituximab, na jiné proteiny podobného typu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- máte v současnosti závažnou aktivní infekci
- máte oslabený imunitní systém
- máte závažné srdeční selhání nebo závažné nekontrolované srdeční onemocnění a máte granulomatózu s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidu.

Nepoužívejte přípravek Rituzena, pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Rituzena, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) nebo možná právě máte žloutenku. To je proto, že v některých případech by přípravek Rituzena mohl znovu vyvolat žloutenku typu B (hepatitidu B), která může velmi vzácně vést k úmrtí. U pacientů, kteří někdy měli hepatitidu B, musí lékař pečlivě sledovat příznaky aktivní infekce.
- jste někdy měl(a) onemocnění srdce (jako je angina pectoris, bušení srdce nebo selhání srdce) nebo pokud jste někdy měl(a) obtíže s dýcháním.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán. Lékař Vám bude během léčby přípravkem Rituzena věnovat zvláštní pozornost.

Máte-li granulomatózu s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidu, informujte lékaře

- jestliže si myslíte, že máte infekční onemocnění, dokonce i v případě lehkého nachlazení. Buňky, které jsou likvidovány přípravkem Rituzena, pomáhají organismu bojovat s infekcí, a proto byste během léčby přípravkem Rituzena mohl(a) dostat infekci. Pokud infekcemi trpíte často anebo mají těžký průběh, řekněte to, prosím, rovněž svému lékaři.
- jestliže je pravděpodobné, že budete v blízké budoucnosti potřebovat nějaké očkování, včetně očkování před odjezdem do ciziny. Některé očkovací látky by neměly být aplikovány současně s přípravkem Rituzena nebo v měsících po obdržení přípravku Rituzena. Před léčbou přípravkem Rituzena lékař zkontroluje, zda byste neměl(a) nějaké očkování dostat.

Děti a dospívající

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let. To je z důvodu, že není k dispozici mnoho informací o používání přípravku Rituzena u dětí a mladých lidí.

Další léčivé přípravky a přípravek Rituzena

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Důvodem je, že přípravek Rituzena může ovlivňovat způsob účinku některých dalších léků. Stejně tak ostatní léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Rituzena.

Konkrétně, informujte svého lékaře:

- jestliže užíváte léky na vysoký krevní tlak. Můžete být požádán(a), abyste tyto léky neužíval(a)

12 hodin předtím, než Vám bude podán přípravek Rituzena. To je proto, že u některých osob dochází během podání přípravku Rituzena k poklesu krevního tlaku.

- jestliže jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou ovlivnit Váš imunitní systém - jako jsou chemoterapeutika nebo imunosupresiva.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Rituzena podán.

Těhotenství a kojení

Musíte sdělit svému lékaři nebo zdravotní sestře, že jste těhotná, nebo že si nejste jistá, zda nejste těhotná, nebo že zamýšlíte otěhotnět. Přípravek Rituzena je totiž protilátka, která může procházet placentou a ovlivnit dítě.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte Vy i Váš partner během léčby přípravkem Rituzena a ještě 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční metody.

Nekojte během léčby přípravkem Rituzena. Nekojte také 12 měsíců po ukončení poslední léčby přípravkem Rituzena. Přípravek Rituzena může procházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek Rituzena ovlivňuje schopnost řídit, používat jakékoli přístroje nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Rituzena podává

Jak se přípravek podává

Přípravek Rituzena Vám bude podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s užíváním této léčby. Budou Vás pečlivě sledovat během podání tohoto léčivého přípravku. Je to pro případ, že by se u Vás projevil nežádoucí účinek.

Vždy Vám bude přípravek Rituzena podán „kapátkou“ (intržilní infuze).

Léčivé přípravky podávané před každým podáním přípravku Rituzena

Před podáním přípravku Rituzena Vám bude podány další léky (premedikace) k zabránění nebo ke snížení možného rizika nežádoucích účinků.

Jakou dávku a jak často budete přípravek dostávat

a) Pokud jste léčen(a) z důvodu ne Hodgkinského lymfomu

- *Dostáváte-li pouze přípravek Rituzena*
Přípravek Rituzena Vám bude podáván jedenkrát týdně po dobu 4 týdnů. Léčbu přípravkem Rituzena lze opakovat.
- *Dostáváte-li přípravek Rituzena v kombinaci s chemoterapií*
Přípravek Rituzena Vám bude podáván ve stejný den jako chemoterapie. Většinou je podáván každé 3 týdny, až 8krát.

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu chronické lymfocytární leukemie

Jste-li léčen(a) přípravkem Rituzena v kombinaci s chemoterapií, budete dostávat přípravek Rituzena každých 28 dnů, dokud Vám nebude podáno 6 dávek. Chemoterapie má být podávána po infuzi přípravku Rituzena. Lékař rozhodne, zda budete dostávat současně další léčbu.

c) Pokud jste léčen(a) z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Léčba přípravkem Rituzena sestává ze čtyř oddělených infuzí, které se podávají v týdenních intervalech. Před začátkem léčby přípravkem Rituzena se obvykle podávají v injekcích kortikosteroidy. Perorální (ústí podávanou) léčbu kortikosteroidy může lékař zahájit kdykoli.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka

nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírného až středně těžkého stupně, některé však mohou být závažné a mohou vyžadovat léčbu. Vzácně mohou některé z těchto účinků vést k úmrtí.

Reakce na infuzi

Během infuze nebo v prvních 2 hodinách první infuze se může objevit horečka, zimnice a třesavka. Méně často se u některých pacientů mohou objevit bolest v místě vpichu infuze, puchýře, svědění, pocit nemoci, únava, bolest hlavy, dechové obtíže, otok jazyka nebo hrdla, svědění v nose nebo očí, zvracení, návaly horka nebo bušení srdce, srdeční příhoda (infarkt) nebo snížení počtu krevních destiček. Jestliže máte srdeční onemocnění nebo anginu pectoris, mohou se tyto reakce na podání infuze zhoršit. Pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **řekněte to okamžitě zdravotníkovi, který Vám podává infuzi** protože může být potřeba průběh infuze zpomalit nebo zastavit. Může být zapotřebí další léčba, např. podání antihistaminik nebo paracetamolu. Poté, co příznaky odezní nebo se zmírní, může infuze pokračovat. Po druhé infuzi je již výskyt reakcí méně pravděpodobný. Pokud jsou tyto reakce závažné, lékař může rozhodnout, že Vám léčbu přípravkem Rituzena ukončí.

Infekce

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekčního onemocnění, které zahrnují:

- horečku, kašel, bolest v krku, pocit pálení při močení nebo pokud budete pociťovat slabost nebo se celkově nebudete cítit dobře.
- ztrátu paměti, poruchy myšlení, problémy s chůzí nebo ztrátu vidění – to může být z důvodu velmi vzácné, závažné mozkové infekce, která může vést k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo PML).

V průběhu léčby přípravkem Rituzena se může projevit vyšší náchylnost k infekcím.

Často jde o nachlazení, mohou se však vyskytnout případy zápalu plic nebo infekce močových cest. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v odstavci „Další nežádoucí účinky“.

Kožní reakce

Velmi vzácně se vyskytují závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři, někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očích a víčkách. **V případě, že budete mít kterýkoliv z těchto příznaků, informujte okamžitě svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky zahrnují:

a) Pokud jste léčen(a) z důvodu ne Hodgkinského lymfomu či chronické lymfocytární leukémie

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- bakteriální nebo virová infekce, zánět průdušek (bronchitida)
- pokles počtu bílých krvinek, někdy provázený horečkou, nebo nízký počet krvinek nazývaných „krevní destičky“
- nevolnost (pocit na zvracení)
- vypadávání vlasů na temeni hlavy, zimnice, bolest hlavy
- snížená imunita – z důvodu poklesu hladiny protilátek nazývaných „imunoglobuliny“ (IgG) v krvi, které se podílejí na ochraně proti infekci.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce krve (sepsy), zápal plic, pásový opar, nachlazení, infekce dýchacích cest, plísně

- infekce, infekce neznámého původu, infekce vedlejších nosních dutin, žloutenka typu B
- pokles počtu červených krvinek (anémie), pokles počtu všech krvinek
- alergické reakce (přecitlivělost)
- zvýšená hladina cukru v krvi, pokles tělesné hmotnosti, otok obličeje či celého těla, vzestup hladiny enzymu „laktátdehydrogenáza (LDH)“ v krvi, pokles hladiny vápníku v krvi
- poruchy kožního cití jako například snížená citlivost, brnění, bodání, pálení, nepříjemné pocity, zhoršení hmatu
- pocity neklidu, potíže s usínáním
- zrudnutí v obličeji a na dalších místech kůže jako důsledek rozšíření cév
- závratě nebo úzkost
- zvýšená tvorba slz, poruchy slzného kanálku, zánět očí (zánět spojivek)
- zvonění v uších (ušní šelest), bolest ucha
- srdeční obtíže - jako jsou srdeční příhoda (infarkt myokardu) a nepravidelná nebo zrychlená srdeční činnost
- vzestup či pokles krevního tlaku (snížení krevního tlaku po postavení)
- stažení svalů dýchacích cest způsobující sípání (bronchospasmus), zánět, podráždění v plicích, v hrdle nebo dutinách, dušnost, rýma
- zvracení, průjem, bolest břicha, podráždění nebo vředy v hrdle a ústech, poruchy polykání, zácpa, trávicí obtíže
- poruchy příjmu potravy: snížení množství přijímané potravy s následným poklesem tělesné hmotnosti
- kopřivka, zvýšené pocení, noční pocení
- svalové problémy – jako jsou napětí svalů, bolest kloubů nebo svalů, bolest zad a krku
- celkové nepříjemné pocity nebo pocit stísněnosti nebo únavy, třes, příznaky chřipky
- poruchy více tělních orgánů.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- poruchy krevní srážlivosti, pokles tvorby červených krvinek, zvýšená destrukce červených krvinek (aplastická hemolytická anémie), otok nebo zvětšení lymfatických uzlin
- pokles nálady a ztráta zájmu a potěšení z obvyklých činností, nervozita
- problémy s chutí – jako například změna vnímání, jak věci chutnají
- srdeční obtíže - jako například zpomalení srdečního rytmu nebo bolest na hrudi (angina pectoris)
- astma, nedostatečné ohřevání tělesných orgánů
- zvětšení břicha.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- krátkodobé zvýšení množství některých typů protilátek v krvi (zvané imunoglobuliny IgM) / chemické poruchy krve způsobené rozpadem zničených nádorových buněk
- poškození nervů v rukách a nohách, ochrnutí obličeje
- srdeční selhání
- záněty cév včetně těch, které vedou ke kožním příznakům
- selhání dýchání
- poškození (proděravění) střevní stěny
- závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.
- selhání ledvin
- závažná ztráta zraku.

Není známo (nežádoucí účinky vyskytující se s neznámou četností):

- snížení počtu bílých krvinek, ke kterému dochází se zpožděním
- okamžité snížení počtu krevních destiček související s infuzí - to může být vratné, ale ve vzácných případech může končit úmrtím
- ztráta sluchu, ztráta jiných smyslů.

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce, jako jsou hrudní infekce, infekce močových cest (bolest při močení), nachlazení a herpetické infekce
- alergické reakce, které se s větší pravděpodobností objeví v průběhu infuze, ale mohou se objevit během až 24 hodin po podání infuze
- průjem
- kašel nebo dušnost
- krvácení z nosu
- zvýšení krevního tlaku
- bolest kloubů nebo zad
- svalové záškuby nebo chvění
- pocit závratí
- třes (chvění, nejčastěji rukou)
- obtíže se spánkem (nespavost)
- otoky rukou nebo kotníků.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- porucha trávení
- zácpa
- kožní vyrážky, včetně akné nebo pupínků
- návaly horka nebo zarudnutí kůže
- ucpaný nos (překrvení nosní sliznice)
- ztuhlost nebo bolest svalů
- bolest ve svalech nebo v rukou nebo nohou
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- nízký počet krevních destiček
- zvýšené množství draslíku v krvi
- změny srdečního rytmu nebo zrychlení srdečního rytmu.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na rohovkách očí.
- opětný výskyt žloutenky (hepatitida B).

Přípravek Rituzena může rovněž způsobit změny v laboratorních testech, které Vám provádí lékař.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vykytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příloze informací. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rituzena uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rituzena obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Rituzena je rituximabum. Injekční lahvička obsahuje rituximabum 500 mg. Jeden ml koncentráту obsahuje rituximabum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Rituzena vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rituzena je čirý, bezbarvý roztok ve formě koncentráту pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce. Balení po 1 injekční lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, Velká Británie

a

Units 2100, 2110, 2101, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, Velká Británie

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgie/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinos Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 260 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.