

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ruxience 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab.
Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 100 mg rituximab.

Ruxience 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab.
Κάθε φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 500 mg rituximab.

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

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ruxience ενδείκνυται σε ενήλικες για τις παρακάτω ενδείξεις:

Μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL)

Το Ruxience ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με οξείες λέμφωμα σταδίου III-IV σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Η θεραπεία συντήρησης με Ruxience ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οξείες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου.

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

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

Το Ruxience σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με θετικό CD20 διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), λέμφωμα Burkitt (BL)/λευχαιμία Burkitt (οξεία λευχαιμία από ώριμα Β-κύτταρα) (BAL) ή λέμφωμα τύπου Burkitt (BLL).

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)

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

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

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

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

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

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

Το Ruxience, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή, ενδείκνυται για την επαγωγή της ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 2 έως < 18 ετών) με σοβαρή, ενεργό GPA (Wegener's) και MPA.

Κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris)

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Προληπτική φαρμακευτική αγωγή και προφύλαξη

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

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

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα, προληπτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη και H1 αντισταμινικό (= διφαινυδραμίνη ή ανάλογο) θα πρέπει να χορηγείται 30 έως 60 λεπτά, πριν από την έναρξη της έγχυσης του Ruxience. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να χορηγείται πρεδνιζόνη, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1.

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

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, GPA ή MPA ή κοινή πέμφιγα, η προληπτική αγωγή με 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως, θα πρέπει να ολοκληρώνεται 30 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Ruxience προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR).

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA, πριν από την πρώτη ενδοφλέβια έγχυση Ruxience, η μεθυλπρεδνιζολόνη θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια για τρεις ημερήσιες δόσεις των 30 mg/kg/ημέρα (χωρίς να υπερβαίνει το 1 g/ημέρα) για τη θεραπεία των συμπτωμάτων βαριάς αγγειίτιδας. Μπορούν να χορηγηθούν έως και τρεις επιπλέον ημερήσιες δόσεις των 30 mg/kg ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης, πριν από την πρώτη έγχυση του Ruxience.

Μετά την ολοκλήρωση της ενδοφλέβιας χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος πρεδνιζόνη 1 mg/kg/ημέρα (χωρίς να υπερβαίνουν τα 60 mg/ημέρα) με σταδιακή μείωση της δοσολογίας το ταχύτερο δυνατό με βάση την κλινική ανάγκη (βλ. Παράγραφο 5.1).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA συνιστάται προφύλαξη από πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Ruxience, ανάλογα με την περίπτωση.

Δοσολογία

Είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες του φαρμακευτικού προϊόντος προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χορηγείται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Μη-Hodgkin λέμφωμα

Οζώδες μη-Hodgkin λέμφωμα

Θεραπεία συνδυασμού

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

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

Θεραπεία συντήρησης

- Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

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

- Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

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

Μονοθεραπεία

- Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

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

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

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα σε ενήλικες

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

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

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

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

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

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

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

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

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

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

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

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

Επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δοσολογία του Ruxience ως θεραπεία επαγωγής της ύφεσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με GPA και MPA είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες (τέσσερις εγχύσεις συνολικά).

Θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες

Μετά την επαγωγή της ύφεσης με το Ruxience, η θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με GPA και MPA θα πρέπει να ξεκινά όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση Ruxience.

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

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

Κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris)

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

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

Θεραπεία συντήρησης

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

Θεραπεία της υποτροπής

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μη-Hodgkin λέμφωμα

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL, το Ruxience θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συστηματική χημειοθεραπεία Lymphome Malin B (LMB) (βλέπε Πίνακες 1 και 2). Η συνιστώμενη δοσολογία του Ruxience είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης του Ruxience, εκτός από την προσαρμογή κατά την επιφάνεια σώματος (BSA).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ενδείξεις πέρα από το μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL. Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών. Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες.

Το Ruxience δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία < 6 μηνών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα με θετικό CD20 (βλέπε Παράγραφο 5.1)

Πίνακας 1 Δοσολογία χορήγησης Ruxience σε παιδιατρικούς ασθενείς για Μη-Hodgkin λέμφωμα

Κύκλος	Ημέρα θεραπείας	Λεπτομέρειες Χορήγησης
Εισαγωγική θεραπεία (COP)	Δε χορηγείται Ruxience	-
Θεραπεία εφόδου 1 (COPDAM1)	Ημέρα -2 (αντιστοιχεί στην ημέρα 6 της εισαγωγικής θεραπείας) 1 ^η έγχυση Ruxience	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου 1, η πρεδνιζόνη χορηγείται ως μέρος του χημειοθεραπευτικού κύκλου και θα πρέπει να χορηγείται πριν από το Ruxience.
	Ημέρα 1 2 ^η έγχυση Ruxience	Το Ruxience θα χορηγείται 48 ώρες μετά την πρώτη έγχυση του Ruxience.
Θεραπεία εφόδου 2 (COPDAM2)	Ημέρα -2 3 ^η έγχυση Ruxience	Στη θεραπεία εφόδου 2, η πρεδνιζόνη δε χορηγείται τη στιγμή της χορήγησης Ruxience.
	Ημέρα 1 4 ^η έγχυση Ruxience	Το Ruxience θα χορηγείται 48 ώρες μετά την τρίτη έγχυση του Ruxience.
Θεραπεία εδραίωσης 1 (CYM/CYVE)	Ημέρα 1 5 ^η έγχυση Ruxience	Η πρεδνιζόνη δε χορηγείται τη στιγμή της χορήγησης Ruxience.
Θεραπεία εδραίωσης 2 (CYM/CYVE)	Ημέρα 1 6 ^η έγχυση Ruxience	Η πρεδνιζόνη δε χορηγείται τη στιγμή της χορήγησης Ruxience.
Θεραπεία συντήρησης 1 (M1)	Ημέρα 25 έως 28 της θεραπείας εδραίωσης 2 (CYVE) Δε χορηγείται Ruxience	Ξεκινάει όταν ο αριθμός των περιφερικών κυττάρων έχουν επανέλθει από τη θεραπεία εδραίωσης 2 (CYVE) με ANC > 1.0 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια > 100 x 10 ⁹ /l
Θεραπεία συντήρησης 2 (M2)	Ημέρα 28 της θεραπείας συντήρησης 1 (M1) Δε χορηγείται Ruxience	-
ANC = Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων; COP = Κυκλοφωσמידη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη; COPDAM = Κυκλοφωσמידη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζολόνη, Δοξορουβικίνη, Μεθοτρεξάτη; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Μεθοτρεξάτη; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

**Πίνακας 2 Σχέδιο θεραπείας για παιδιατρικούς ασθενείς με Μη-Hodgkin λέμφωμα:
Ταυτόχρονη Χημειοθεραπεία με Ruxience**

Θεραπευτικό πλάνο	Σταδιοποίηση ασθενών	Λεπτομέρειες Χορήγησης
Ομάδα Β	Σταδίου ΙΙΙ με υψηλό επίπεδο LDH (> N x 2), Σταδίου ΙV ΚΝΣ αρνητικοί	Εισαγωγική θεραπεία ακολουθούμενη από 4 Θεραπείες: 2 θεραπείες εφόδου (COPADM) με HDMTX 3g/m ² και 2 θεραπείες εδραίωσης (CYM)
Ομάδα C	Ομάδα C1: BAL ΚΝΣ αρνητικοί, Σταδίου ΙV & BAL ΚΝΣ θετικοί και ENY αρνητικοί Ομάδα C3: BAL ENY θετικοί, Σταδίου ΙV ENY θετικοί	Εισαγωγική θεραπεία ακολουθούμενη από 6 Θεραπείες: 2 θεραπείες εφόδου (COPADM) με HDMTX 8 g/m ² , 2 θεραπείες εδραίωσης (CYVE) και 2 θεραπείες συντήρησης (M1 και M2)
Οι διαδοχικές θεραπείες θα πρέπει να χορηγούνται μόλις επανέλθουν οι μετρήσεις αίματος και η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, εκτός από τις θεραπείες συντήρησης που δίνονται σε διαστήματα 28 ημερών		
BAL = Λευχαιμία Burkitt (οξεία λευχαιμία από ώριμα Β-κύτταρα); ENY = Εγκεφαλονωτιαίο υγρό; ΚΝΣ = Κεντρικό Νευρικό Σύστημα; HDMTX = Μεθοτρεξάτη υψηλής δόσης; LDH = Γαλακτική δεϋδρογενάση		

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Επαγωγή της ύφεσης

Η συνιστώμενη δοσολογία του Ruxience για τη θεραπεία επαγωγής της ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), χορηγούμενη ως μια ενδοφλέβια έγχυση, μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 2 έως < 18 ετών) δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ενδείξεις πέραν της σοβαρής, ενεργού GPA ή MPA.

Το Ruxience δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA, καθώς υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς ανοσολογικής αντίδρασης σε εμβολιασμούς, κατά την παιδική ηλικία, έναντι συχνών, παιδικών νόσων που μπορούν να προληφθούν με εμβόλια (π.χ. ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και πολιομυελίτιδα) (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

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

Τρόπος χορήγησης

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν ενδείξεις σοβαρών αντιδράσεων και ιδιαίτερα σοβαρή δύσπνοια, βρογχόσπασμο ή υποξία. Ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα θα πρέπει κατόπιν να αξιολογούνται για ενδείξεις συνδρόμου λύσεως όγκου συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων εργαστηριακών δοκιμασιών και ακτινογραφίας θώρακα για πνευμονική διήθηση. Σε όλους τους ασθενείς η έγχυση δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου έως ότου υπάρξει πλήρης αποδρομή όλων των συμπτωμάτων και αποκατάσταση των εργαστηριακών τιμών και των ευρημάτων της ακτινογραφίας θώρακα. Σε αυτό το σημείο, η έγχυση μπορεί αρχικά να ξεκινήσει και πάλι, αλλά με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το μισό

της προηγούμενης. Εάν παρουσιαστούν οι ίδιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για δεύτερη φορά, η απόφαση για τον τερματισμό της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθεί σοβαρά κατά περίπτωση.

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

Πρώτη έγχυση

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

Επόμενες εγχύσεις

Όλες οι ενδείξεις

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

Παιδιατρικοί ασθενείς - Μη-Hodgkin λέμφωμα

Πρώτη έγχυση

Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός για την έγχυση είναι 0,5 mg/kg/ώρα (μέγιστο 50 mg/ώρα)· μπορεί να κλιμακωθεί κατά 0,5 mg/kg/ώρα κάθε 30 λεπτά, εάν δεν υπάρχουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, μέχρι τον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα.

Επόμενες εγχύσεις

Η έγχυση των επόμενων δόσεων του Ruxience μπορεί να χορηγηθεί με αρχικό ρυθμό 1 mg/kg/ώρα (μέγιστο 50 mg/ώρα)· ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 1 mg/kg/ώρα κάθε 30 λεπτά, έως το μέγιστο των 400 mg/ώρα.

Μόνο για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Εναλλακτικό επόμενο, ταχύτερο σχήμα έγχυσης

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

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

4.3 Αντενδείξεις

Αντενδείξεις χρήσης σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

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

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

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

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

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

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

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

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

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

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΛ, το Ruxience πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

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

Μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

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

Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσης του όγκου, τις αναφυλακτικές αντιδράσεις και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια.

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

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

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

Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των ειδών σχετιζόμενες με την έγχυση σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν rituximab (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης

κυτταροκινών, με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10% των ασθενών) (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης rituximab και τη χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και ενίοτε οξυγόνου, ενδοφλεβίου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλούμε διαβάστε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις.

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

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

Επειδή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του rituximab, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων για 12 ώρες πριν από την έγχυση του Ruxience.

Καρδιακές διαταραχές

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

Αιματολογικές τοξικότητες

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

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

Λοιμώξεις

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

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

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, σε άτομα που λάμβαναν rituximab συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, με αποτέλεσμα θάνατο. Η πλειονότητα αυτών των ατόμων εκτέθηκαν επίσης σε κυτταροτοξική θεραπεία. Περιορισμένες πληροφορίες από μία μελέτη ασθενών σε υποτροπή/άνθεκτικών με ΧΛΛ υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με rituximab πιθανόν να επιδεινώσει το αποτέλεσμα των κύριων λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β. Ο έλεγχος για τον ιό

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

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

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντεροϊκής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του rituximab.

Ψευδώς αρνητικός ορολογικός έλεγχος λοιμώξεων

Λόγω του κινδύνου ψευδώς αρνητικού ορολογικού ελέγχου λοιμώξεων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά διαγνωστικά εργαλεία σε περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα ενδεικτικά σπάνιας λοιμώδους νόσου π.χ. ιού του Δυτικού Νείλου και νευρομορρελίσωσης.

Ανοσοποιήσεις

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

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

Δερματικές αντιδράσεις

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών. Βλέπε Παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA), μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και κοινή πέμφιγα

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

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

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

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

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν αλλεργικές αντιδράσεις όπως κεφαλαλγία, κνησμός, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, εξάνθημα, κνίδωση, υπέρταση και πυρεξία. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν οποιαδήποτε αντίδραση έγχυσης ήταν υψηλότερο μετά την πρώτη έγχυση από ό,τι μετά τη δεύτερη έγχυση οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας. Η συχνότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) μειώθηκε με τους επακόλουθους κύκλους (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη μείωση του ρυθμού, ή διακοπή της έγχυσης του rituximab και χορήγησης ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και περιστασιακά οξυγόνου, ενδοφλέβιου ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές συνθήκες και εκείνοι που εμφάνισαν προηγουμένως καρδιοπνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) και των απαιτούμενων παρεμβάσεων, πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα το Ruxience. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έγχυση μπορεί να ξαναρχίσει σε κατά 50% μειωμένο ρυθμό (π.χ. από 100 mg/ώρα σε 50 mg/ώρα) όταν τα συμπτώματα έχουν ολοκληρωτικά υποχωρήσει.

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

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

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) στους ασθενείς με GPA, MPA και κοινή πέμφιγα ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιακές διαταραχές

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

Λοιμώξεις

Με βάση το μηχανισμό δράσης του rituximab και δεδομένου ότι Β κύτταρα παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης, οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης μετά τη θεραπεία με rituximab (βλ. παράγραφο 5.1). Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab (βλ. παράγραφο 4.8). Το Ruxience δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3) ή βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (πχ. όταν τα επίπεδα των CD4 ή CD8 είναι πολύ χαμηλά). Οι ιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του rituximab

σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη π.χ. υπογαμμασφαιριναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται να καθορίζονται τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με Ruxience.

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

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

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντεροϊκής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του rituximab.

Ψευδώς αρνητικός ορολογικός έλεγχος λοιμώξεων

Λόγω του κινδύνου ψευδώς αρνητικού ορολογικού ελέγχου λοιμώξεων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά διαγνωστικά εργαλεία σε περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα ενδεικτικά σπάνιας λοιμώδους νόσου π.χ. ιού του Δυτικού Νείλου και νευρομορρελίσωσης.

Λοιμώξεις ηπατίτιδας B

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας B, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, GPA και MPA που λάμβαναν rituximab, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με θανατηφόρο έκβαση.

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

Όψιμη ουδετεροπενία

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

Δερματικές αντιδράσεις

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

Ανοσοποίηση

Οι ιατροί θα πρέπει να επανεξετάζουν την κατάσταση εμβολιασμού του ασθενούς και οι ασθενείς θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με Ruxience. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την πρώτη χορήγηση του Ruxience.

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

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

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

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

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

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

Κακοήθεια

Τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας για το rituximab όταν χρησιμοποιείται στις αυτοάνοσες ενδείξεις, πέραν του κινδύνου κακοήθειας που σχετίζεται ήδη με την υποκείμενη αυτοάνοση κατάσταση.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, που σημαίνει ότι είναι, ουσιαστικά, «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

Κύηση

Οι IgG ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

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

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του rituximab στο μητρικό γάλα υποδηλώνουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις rituximab στο γάλα (σχετική δόση βρέφους μικρότερη από 0,4%). Λίγες περιπτώσεις παρακολούθησης θηλαζόντων βρεφών περιγράφουν φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη έως και τα 2 έτη. Ωστόσο, καθώς αυτά τα δεδομένα είναι περιορισμένα και οι μακροχρόνιες εκβάσεις των θηλαζόντων βρεφών παραμένουν άγνωστες, δε συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab και βέλτιστα για 6 μήνες μετά τη θεραπεία με rituximab.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία από μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία σε ενήλικες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

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

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν:

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

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν με το rituximab, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

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

Πίνακας 3 **Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με νόσο NHL και ΧΑΛ που έλαβαν αγωγή με rituximab με μονοθεραπεία/συντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία**

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, +βρογχίτιδα	σηψαιμία, +πνευμονία, +εμπύρετη λοίμωξη, +έρπης ζωστήρας, +λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, +οξεία βρογχίτιδα, +παραρρινοκολ- πίτιδα, ηπατίτιδα B ¹		σοβαρή ιογενής λοίμωξη ² Pneumocystis jirovecii	ΠΠΛ	εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφα- λίτιδα ² και ³
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ουδετεροπε- νία, λευκοπενία, +εμπύρετη ουδετεροπε- νία, +θρομβοπε- νία	αναιμία, +πανκυτταροπε- νία, +κοκκιοκυτταρο- πενία	διαταραχές πηκτικότητας, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπά- θεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού ⁴	όψιμη ουδετεροπενία ⁴
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος	αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ⁵ , αγγειοοίδη- μα	υπερευαισθησία		αναφυλαξία	σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ⁵ , ορονοσία	οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁵
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεσταιμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρική δυσγενεσία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραίσθησία, υπ- αίσθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος			περιφερική νευροπάθεια, παράλυση προσωπικού νεύρου ⁶	κρανιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁶
Οφθαλμικές διαταραχές		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			σοβαρή απώλεια της όρασης ⁶	

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές, ωταλγία				απώλεια ακοής ⁶
Καρδιακές διαταραχές		⁺ έμφραγμα μυοκαρδίου ⁵ και ⁷ , ⁺ αρρυθμία, ⁺ κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, ⁺ καρδιακή διαταραχή	⁺ ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, ⁺ υπερκοιλιακή ή ταχυκαρδία, ⁺ κοιλιακή ταχυκαρδία, ⁺ στηθάγχη, ⁺ ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία,	σοβαρές καρδιακές διαταραχές ⁵ και ⁷	καρδιακή ανεπάρκεια ⁵ και ⁷	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταρο- κλαστική αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		βρογχόσπασμος ⁵ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ανξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα , διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονοπά- θεια ⁸	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁵	διήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερι- κού	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας		γαστρεντερική διάτρηση ⁸	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, ⁺ αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυκτερινές εφιδρώσεις, ⁺ διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) ⁸	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					νεφρική ανεπάρκεια ⁵	

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, φρίκια, εξασθένιση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο γύχους, +κόπωση, +ρίγη, +πολυοργανική ανεπάρκεια ⁵	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					
Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες σε σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με "+" όπου η συχνότητα βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις ($\geq$ Βαθμού 3 Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του National Cancer Institute). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες. ¹ Συμπεριλαμβάνει επανεργοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ. ² Βλέπε επίσης παράγραφο λοίμωξη παρακάτω. ³ Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. ⁴ Βλέπε επίσης παράγραφο αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω. ⁵ Βλέπε επίσης παράγραφο αντιδράσεων σχετιζόμενων με έγχυση. Σπάνια αναφέρθηκαν περιστατικά με μοιραία κατάληξη. ⁶ Σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εκδηλώθηκαν σε διάφορες στιγμές σε διάστημα αρκετών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με rituximab. ⁷ Παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή πάθηση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και συσχετίστηκαν κυρίως με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. ⁸ Συμπεριλαμβάνει περιστατικά με μοιραία κατάληξη.						

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

Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 50 % των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλάμβαναν έξαψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένιση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12 % των περιστατικών.

Αναφέρθηκαν επιπλέον αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών παθήσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επακόλουθες εγχύσεις και είναι < 1% των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) rituximab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

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

Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις *Candida* και Έρπητα Ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος rituximab. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με rituximab. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης έως 2 έτη όταν συγκρίθηκε με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, στην αγωγή με rituximab αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επιδεινωμένες, ή επανενεργοποιημένες, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταμόσχευσης αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (κυτταρομεγαλοϊό, ιό έρπητα ζωστήρα και ιό απλού έρπητα), ιό JC (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)), εντεροϊό (μηνιγγοεγκεφαλίτιδας) και ιό ηπατίτιδας C (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά θανατηφόρου ΠΠΛ μετά την εξέλιξη της νόσου και την επαναληπτική αγωγή έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας B, έχουν αναφερθεί η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε ασθενείς που λάμβαναν rituximab σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε ΧΛΛ, η επίπτωση της λοίμωξης από ηπατίτιδα B βαθμού 3/4 (επανενεργοποίηση και πρωτογενής λοίμωξη) ήταν 2% σε R-FC έναντι 0% σε FC. Η εξέλιξη του σαρκώματος Kaposi παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο rituximab με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι πλειοψηφία των ασθενών ήταν θετικοί σε HIV.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Αναπνευστικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, ορισμένα με αποτέλεσμα θάνατο.

Νευρολογικές διαταραχές

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

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

Διαταραχές του γαστρεντερικού

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

Επίπεδα IgG

Στην κλινική μελέτη που αξιολογήθηκε η θεραπεία συντήρησης με rituximab σε υποτροπιάζον/ανθεκτικό οξώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρίσκονταν κάτω του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού (LLN) (< 7 g/L) μετά τη θεραπεία εφόδου σε αμφότερες τις ομάδες,

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

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

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

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

Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με rituximab

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

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

Ογκώδης νόσος

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

Επαναληπτική αγωγή

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

Υποπληθυσμοί ασθενών – θεραπεία συνδυασμού με rituximab

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

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

Εμπειρία από το παιδιατρικό DLBCL/BL/BAL/BLL

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη μελέτη Lymphome Malin B χημειοθεραπείας (LMB) με ή χωρίς rituximab διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL.

Συνολικά 309 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν rituximab και συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό ανάλυσης ασφάλειας. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας LMB με rituximab ή εντάχθηκαν στο τμήμα μεμονωμένου σκέλους της μελέτης, έλαβαν rituximab σε δόση 375 mg/m² επιφάνειας σώματος και έλαβαν συνολικά έξι ενδοφλέβιες εγχύσεις rituximab (δύο κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εφόδου και μια κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εδραίωσης του σχήματος LMB).

Το προφίλ ασφάλειας του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με θετικό CD20 DLBCL/BL/BAL/BLL ήταν γενικά συνεπές σε τύπο, φύση και σοβαρότητα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς με NHL και ΧΛΛ. Η προσθήκη του rituximab στη χημειοθεραπεία οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης ορισμένων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης σήψης) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο.

Εμπειρία από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας

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

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

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

Πίνακας 4 Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν rituximab

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ή συστήματος, ουρολοίμωξη	βρογχίτιδα, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχοφυτία των ποδιών			ΠΠΛ, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β	σοβαρή ιογενής λοίμωξη ¹ , εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ²
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		ουδετεροπενία ³		όψιμη ουδετεροπενία ⁴	αντίδραση ομοιάζουσα με ορονοσία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	⁵ αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (υπέρταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρεξία, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφάρυγγα, περιφερικό οίδημα, ερύθημα)		⁵ αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (γενικευμένο οίδημα, βρογχόσπασμος, συριγμός, οίδημα του λάρυγγα, αγγειονευρωτικό οίδημα, γενικευμένος κνησμός, αναφυλαξία, αναφυλακτοειδής αντίδραση)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης						
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπερχοληστερολαιμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές		κατάθλιψη, άγχος				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	παραισθησία, ημικρανία, ζάλη, ισχιαλγία				
Καρδιακές διαταραχές				στηθάγχη, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου	κολπικός πτερυγισμός	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλκωση του στόματος, άλγος άνω κοιλίας				

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		αλωπεκία			τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens- Johnson ⁷	
Διαταραχές του μυοσκελετικού ή συστήματος και του συνδετικού ιστού		αρθραλγία / μυοσκελετικό άλγος, οστεοαρθρίτιδα, θυλακίτιδα				
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgM ⁶	μειωμένα επίπεδα IgG ⁶				
¹ Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρακάτω. ² Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. ³ Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από εργαστηριακές τιμές που συλλέγονται στο πλαίσιο των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων στις κλινικές μελέτες. ⁴ Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. ⁵ Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) παρακάτω. Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα υπερευαισθησίας και/ή του μηχανισμού δράσης. ⁶ Περιλαμβάνει τις παρατηρήσεις που συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους παρακολούθησης του εργαστηρίου. ⁷ Περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά.						

Πολλαπλοί κύκλοι αγωγής

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

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

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

Λοιμώξεις

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

Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

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

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

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Νευρολογικά συμβάματα

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

Ουδετεροπενία

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

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

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

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

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

Εργαστηριακές ανωμαλίες

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

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

Εμπειρία από την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες (GPA/MPA Μελέτη 1)

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, 99 ενήλικες ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για επαγωγή της ύφεσης στη GPA και την MPA με rituximab (375 mg/m² μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και γλυκοκορτικοειδή (βλέπε παράγραφο 5.1).

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

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες, σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν rituximab στη Μελέτη 1 της GPA/MPA (Rituximab n=99, σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης), ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα
Ανεπιθύμητες ενέργειες	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Ουρολοίμωξη	7%
Βρογχίτιδα	5%
Έρπης ζωστήρας	5%
Ρινοφαρυγγίτιδα	5%
Σοβαρή ιογενής λοίμωξη ¹ και ²	μη γνωστή
Εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ¹	μη γνωστή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Θρομβοπενία	7%
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	5%
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Υπερκαλιαιμία	5%
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Αϋπνία	14%
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	10%
Τρόμος	10%
Αγγειακές διαταραχές	
Υπέρταση	12%
Έξαψη	5%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Βήχας	12%
Δύσπνοια	11%
Επίσταξη	11%
Ρινική συμφόρηση	6%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Διάρροια	18%
Δυσπεψία	6%
Δυσκοιλιότητα	5%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Ακμή	7%
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μυϊκοί σπασμοί	18%
Αρθραλγία	15%
Οσφυαλγία	10%
Μυϊκή αδυναμία	5%
Μυοσκελετικός πόνος	5%
Πόνος στα άκρα	5%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Περιφερικό οίδημα	16%
Παρακλινικές εξετάσεις	
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	6%

¹Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

²Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρακάτω.

Θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες (GPA/MPA Μελέτη 2)

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, συνολικά 57 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA και MPA έλαβαν θεραπεία με rituximab για συντήρηση της ύφεσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν rituximab στη Μελέτη 2 της GPA/MPA (Rituximab n=57, σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης), ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Βρογχίτιδα	14%
Ρινίτιδα	5%
Σοβαρή ιογενής λοίμωξη ¹ και ²	μη γνωστή
Εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ¹	μη γνωστή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Δύσπνοια	9%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Διάρροια	7%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πυρεξία	9%
Γριπώδης συνδρομή	5%
Περιφερικό οίδημα	5%
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την Έγχυση ³	12%
¹ Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. ² Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρακάτω. ³ Λεπτομέρειες για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρέχονται στην ενότητα της περιγραφής επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.	

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

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

Μακροχρόνια παρακολούθηση (Μελέτη 3 της GPA/MPA)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια ανοιχτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη διεξήχθη σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA. Η συνολική περίοδος της μελέτης περιελάμβανε μία φάση επαγωγής ύφεσης 6 μηνών με ελάχιστη παρακολούθηση 18 μηνών, έως 4,5 ετών συνολικά. Κατά τη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης, το rituximab χορηγήθηκε κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή (17 από τους 25 ασθενείς έλαβαν επιπλέον θεραπεία με rituximab). Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία επιτράπηκε (βλ. Παράγραφο 5.1).

ADRs θεωρήθηκαν τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εκδηλώθηκαν με συχνότητα $\geq 10\%$. Αυτά περιελάμβαναν: λοιμώξεις (17 ασθενείς [68%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 23 ασθενείς [92%] στη συνολική περίοδο της μελέτης), IRRs (15 ασθενείς [60%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 17 ασθενείς [68%] στη διάρκεια της συνολικής μελέτης) και ναυτία (4 ασθενείς [16%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 5 ασθενείς [20%] στη συνολική περίοδο της μελέτης).

Κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου της μελέτης, το προφίλ ασφάλειας του rituximab ήταν συνεπές με αυτό που αναφέρθηκε κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης.

Το προφίλ ασφάλειας του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA ήταν συνεπές ως προς τον τύπο, τη φύση και τη σοβαρότητα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς στις εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA ή MPA των ενήλικων.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

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

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA (μελέτη για τη συντήρηση σε ενήλικες), 7/57 (12%) ασθενείς στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια ή μετά την πρώτη έγχυση (9%) και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις (<4%). Όλα τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν ήπια ή μέτρια και τα περισσότερα από αυτά αναφέρθηκαν από τις Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου και τις Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, των Κατηγοριών/Οργανικών Συστημάτων (SOC).

Στην κλινική δοκιμή σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA, οι αναφερθείσες IRRs παρατηρήθηκαν κυρίως με την πρώτη έγχυση (8 ασθενείς [32%]) και στη συνέχεια μειώθηκαν στο χρόνο με τον αριθμό των εγχύσεων rituximab (20% με τη δεύτερη έγχυση, 12% με την τρίτη έγχυση και 8% με την τέταρτη έγχυση). Τα πιο συχνά συμπτώματα IRR που αναφέρθηκαν, κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης ήταν: η κεφαλαλγία, το εξάνθημα, η ρινόρροια και η πυρεξία (8%, για κάθε σύμπτωμα). Τα παρατηρούμενα συμπτώματα των IRRs ήταν παρόμοια με αυτά που είναι γνωστά στους ενήλικες ασθενείς με GPA ή MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Η πλειοψηφία των IRRs ήταν Βαθμού 1 και Βαθμού 2, υπήρχαν δύο μη σοβαρές IRRs Βαθμού 3 και δεν αναφέρθηκαν IRRs Βαθμού 4 ή 5. Μία σοβαρή IRR Βαθμού 2 (γενικευμένο οίδημα που επιλύθηκε με θεραπεία) αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων ήταν περίπου 237 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 197 - 285) στο 6-μηνών πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αποτελούνταν κυρίως από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, έρπη ζωστήρα και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν περίπου 25 ανά 100 ασθενείς-έτη. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του rituximab ήταν η πνευμονία σε συχνότητα 4%.

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, 30/57 (53%) ασθενείς στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν λοιμώξεις. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων, οποιουδήποτε βαθμού, ήταν παρόμοια μεταξύ των

σκελών. Οι λοιμώξεις ήταν κατά κύριο λόγο ήπιες έως μέτριες. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στο σκέλος του rituximab περιελάμβαναν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και έρπητα ζωστήρα. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη (περίπου 12%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του rituximab ήταν ήπια ή μέτρια βρογχίτιδα.

Στην κλινική δοκιμή στους παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA και MPA, 91% των αναφερόμενων λοιμώξεων ήταν μη σοβαρές και το 90% ήταν ήπιες έως μέτριες.

Οι πιο συχνές λοιμώξεις στη συνολική φάση ήταν: οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTIs) (48%), η γρίπη (24%), η επιπεφυκίτιδα (20%), η ρινοφαρυγγίτιδα (20%), οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (16%), η ιγμορίτιδα (16%), ιογενείς URTIs (16%), λοίμωξη του αυτιού (12%), γαστρεντερίτιδα (12%), φαρυγγίτιδα (12%), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (12%). Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις σε 7 ασθενείς (28%) και συμπεριελάμβαναν: τη γρίπη (2 ασθενείς [8%]) και τη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (2 ασθενείς [8%]) ως τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα.

Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με GPA/MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

Κακοήθειες

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας σε ασθενείς που έλαβαν rituximab σε κλινική μελέτη στην GPA και τη MPA ήταν 2,00 ανά 100 ασθενείς-έτη με κοινή ημερομηνία λήξης στη δοκιμή (η οποία ήταν ο τελευταίος ασθενής να έχει ολοκληρώσει την περίοδο παρακολούθησης). Βάσει τυποποιημένων αναλογιών συχνότητας, η συχνότητα εμφάνισης των κακοηθειών φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε προηγουμένως σε ασθενείς με σχετιζόμενη ANCA αγγειίτιδα.

Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, δεν αναφέρθηκαν κακοήθειες σε περίοδο παρακολούθησης έως 54 μήνες.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Νευρολογικά συμβάματα

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

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

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

Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία (IgA, IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με GPA και MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, στους 6 μήνες, στην ομάδα του rituximab, 27%, 58% και 51% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης στην αρχή της θεραπείας, είχαν χαμηλά επίπεδα IgA, IgG και IgM, αντίστοιχα σε σύγκριση με το 25%, 50% και 46% στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης. Το ποσοστό των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκε μετά την εκδήλωση χαμηλών επιπέδων IgA, IgG ή IgM.

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ή μειώσεις στα επίπεδα ολικής ανοσοσφαιρίνης, IgG, IgM ή IgA καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής.

Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου μελέτης, 3/25 (12%) ασθενείς ανέφεραν ένα συμβάν υπογαμμασφαιριναιμίας, 18 ασθενείς (72%) είχαν παρατεταμένα (οριζόμενα ως επίπεδα Ig κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο για τουλάχιστον 4 μήνες) χαμηλά επίπεδα IgG (εκ των οποίων 15 ασθενείς είχαν επίσης παρατεταμένα χαμηλή IgM). Τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IV-Ig). Βάσει των περιορισμένων δεδομένων δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το αν παρατεταμένα χαμηλά IgG και IgM οδήγησαν σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των B κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες.

Ουδετεροπενία

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, το 24% των ασθενών στην ομάδα του rituximab (εφάπαξ κύκλου) και το 23% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης εμφάνισαν ουδετεροπενία βαθμού 3 κατά CTC ή μεγαλύτερου. Η ουδετεροπενία δεν σχετίστηκε με μία παρατηρούμενη αύξηση σοβαρής λοίμωξης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας όλων των βαθμών ήταν 0% για τους ασθενείς που έλαβαν rituximab έναντι 5% για τους ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

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

Εμπειρία από την κοινή πέμφιγα

Σύνοψη προφίλ ασφαλείας στη Μελέτη 1 της PV (Μελέτη ML22196) και Μελέτη 2 της PV (Μελέτη WA29330)

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

Στη Μελέτη 2 της PV, μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, με ενεργό συγκριτικό παράγοντα, πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rituximab σε σύγκριση με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή PV που απαιτούν από του στόματος κορτικοστεροειδή, 67 ασθενείς με PV έλαβαν θεραπεία με rituximab (αρχικά 1000 mg IV την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη δόση 1000 mg IV την Ημέρα 15 της Μελέτης, που επαναλήφθηκαν τις Εβδομάδες 24 και 26) για διάστημα έως 52 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το προφίλ ασφαλείας του rituximab στην PV ήταν συνεπές με το καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας στις άλλες εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα για τις Μελέτες 1 και 2 της PV

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) από τις Μελέτες 1 και 2 για την PV παρατίθενται στον Πίνακα 7. Στη Μελέτη 1 της PV, οι ADRs ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ στους ασθενείς με PV που έλαβαν rituximab, με $\geq 2\%$ απόλυτη διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ομάδας που έλαβε rituximab και της ομάδας που έλαβε την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης έως το μήνα 24. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στη Μελέτη 1 της PV. Στη Μελέτη 2 της PV, οι ADRs ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών στο σκέλος rituximab και αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενα..

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα που έλαβαν rituximab, από τη Μελέτη 1 της PV (έως το Μήνα 24) και από τη Μελέτη 2 της PV (έως την Εβδομάδα 52), ή κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	λοίμωξη από ιό έρπητα, έρπης ζωστήρας, στοματικός έρπης, επιπεφυκίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, καντιντίαση του στόματος, ουρολοίμωξη	σοβαρή ιογενής λοίμωξη ¹ και ² , εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ¹
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		θήλωμα του δέρματος	
Ψυχιατρικές διαταραχές	εμμένουσα καταθλιπτική διαταραχή	μείζων κατάθλιψη, ευερεθιστότητα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	ζάλη	
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		άλγος άνω κοιλίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	αλωπεκία	κνησμός, κνίδωση, διαταραχή δέρματος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυοσκελετικός πόνος, αρθραλγία, οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ³		

¹ Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.
² Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρακάτω.
³ Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις για την Μελέτη 1 της PV, περιελάμβαναν τα συμπτώματα που συλλέχθηκαν κατά την επόμενη προγραμματισμένη επίσκεψη μετά από κάθε έγχυση και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν κατά την ημέρα ή μια ημέρα μετά την έγχυση. Τα πιο συχνά, σχετιζόμενα με την έγχυση, συμπτώματα αντίδρασης/ Προτιμώμενοι όροι για τη Μελέτη 1 της PV περιελάμβαναν κεφαλαλγίες, ρίγη, υψηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία, εξασθένιση και άλγος.
Τα πιο συχνά σχετιζόμενα με την έγχυση συμπτώματα αντίδρασης/Προτιμώμενοι όροι για τη Μελέτη 2 της PV ήταν η δύσπνοια, το ερύθημα, η υπεριδρωσία, η έξαψη, η υπόταση/η χαμηλή αρτηριακή πίεση και το εξάνθημα/κνησμώδες εξάνθημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στη Μελέτη 1 της PV, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν συχνές (58%). Σχεδόν όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες. Το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ήταν 29% (11 ασθενείς), 40% (15 ασθενείς), 13% (5 ασθενείς) και 10% (4 ασθενείς) μετά την πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε από τη θεραπεία εξαιτίας των σχετιζόμενων με την έγχυση

αντιδράσεων. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν παρόμοια σε είδος και σοβαρότητα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με RA και GPA / MPA.

Στη Μελέτη 2 της PV, οι IRRs εμφανίστηκαν κυρίως στην πρώτη έγχυση και η συχνότητα των IRRs μειώθηκε με επακόλουθες εγχύσεις: 17,9%, 4,5%, 3% και 3% των ασθενών εμφάνισαν IRRs στην πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση αντίστοιχα. Σε 11/15 ασθενείς που εμφάνισαν τουλάχιστον μία IRR, οι IRRs ήταν Βαθμού 1 ή 2. Σε 4/15 ασθενείς αναφέρθηκαν IRRs Βαθμού ≥ 3 και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με rituximab· τρεις από τους τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές (απειλητικές για τη ζωή) IRRs. Σοβαρές IRRs εμφανίστηκαν κατά την πρώτη (2 ασθενείς) ή τη δεύτερη (1 ασθενής) έγχυση και επιλύθηκαν με συμπτωματική θεραπεία.

Λοιμώξεις

Στη Μελέτη 1 της PV, 14 ασθενείς (37%) στην ομάδα του rituximab εμφάνισαν λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία σε σύγκριση με 15 ασθενείς (42%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του rituximab ήταν λοιμώξεις απλού έρπητα και ζωστήρα, η βρογχίτιδα, η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, η μυκητιασική λοίμωξη και η επιπεφυκίτιδα. Τρεις ασθενείς (8%) στην ομάδα του rituximab εμφάνισαν συνολικά 5 σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, λοίμωξη θρόμβωση, λοίμωξη μεσοσπονδυλίου δίσκου, πνευμονική λοίμωξη, σήψη από σταφυλόκοκκο) και ένας ασθενής (3%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*).

Στη μελέτη 2 της PV, 42 ασθενείς (62,7%) στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν λοιμώξεις. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του rituximab ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Έξι ασθενείς (9%) στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις.

Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με PV που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στη μελέτη 2 της PV, στο σκέλος του rituximab παρατηρήθηκαν πολύ συχνά μετά τη έγχυση παροδικές μειώσεις στον αριθμό των λεμφοκυττάρων, που προκλήθηκαν από μειώσεις στους πληθυσμούς των περιφερικών Τ-κυττάρων, καθώς και παροδική μείωση του επιπέδου του φωσφόρου. Αυτά θεωρήθηκε ότι προκλήθηκαν από την προληπτική IV έγχυση μεθυλπρεδνιζολόνης.

Στη Μελέτη 2 της PV, χαμηλά επίπεδα IgG παρατηρήθηκαν συχνά και χαμηλά επίπεδα IgM παρατηρήθηκαν πολύ συχνά· ωστόσο, δεν υπήρξε ένδειξη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μετά την εκδήλωση χαμηλών IgG ή IgM.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FA01

Το Ruxience είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

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

Κλινική εμπειρία σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Οζώδες λέμφωμα

Μονοθεραπεία

Αρχική αγωγή, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Στην κύρια δοκιμή, 166 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες NHL B κυτταρικής σειράς έλαβαν 375 mg/m² rituximab ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall response rate, ORR) ανήλθε, στον πληθυσμό πρόθεσης θεραπείας (intend-to-treat, ITT), σε 48% (CI_{95%} 41% - 56%) με ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης 6 % (complete response, CR) και μερικής ανταπόκρισης (partial response, PR) 42%. Ο προβλεπόμενος διάμεσος χρόνος εξέλιξης (TTP) σε ανταποκρινόμενους ασθενείς ανήλθε σε 13,0 μήνες. Σε μία ανάλυση υποομάδας, το ORR ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με ιστολογικούς υπότυπους IWF B, C και D, εν συγκρίσει με τον υπότυπο IWF A (58 % έναντι 12 %). Ήταν επίσης υψηλότερο σε ασθενείς στους οποίους η μεγαλύτερη βλάβη ήταν < 5 cm έναντι αυτών που ήταν > 7 cm στη μέγιστη διάμετρο (53 % έναντι 38 %) και υψηλότερο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο ευαίσθητη στη χημειοθεραπεία συγκριτικά με τους ασθενείς με υποτροπή χημειο-ανθεκτική (καθορισθείσα ως διάρκεια ανταπόκρισης < 3 μήνες) (50 % έναντι 22 %). Το ORR σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (ABMT) ήταν 78 % έναντι 43 % σε ασθενείς χωρίς ABMT. Η ηλικία, το φύλο, η επιθετικότητα του λεμφώματος, η αρχική διάγνωση, η παρουσία ή η απουσία ογκώδους νόσου, η υψηλή ή η φυσιολογική LDH καθώς και η παρουσία εξωλεμφαδενικής νόσου δεν είχαν στατιστικώς σημαντική επίπτωση (ακριβής δοκιμασία Fisher) στην ανταπόκριση στο rituximab. Σημειώθηκε στατιστικώς σημαντικός συσχετισμός μεταξύ των ποσοστών ανταπόκρισης και της συμμετοχής του μυελού των οστών. 40 % των ασθενών με συμμετοχή του μυελού των οστών ανταποκρίθηκαν συγκριτικά με 59 % των ασθενών χωρίς συμμετοχή του μυελού των οστών (p=0,0186). Το εύρημα αυτό δεν υποστηρίχθηκε από κατά στάδια ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης στην οποία οι ακόλουθοι παράγοντες χαρακτηρίζονταν ως προγνωστικοί παράγοντες: ιστολογικός τύπος, θετικό bcl-2 κατά την έναρξη της αγωγής, αντίσταση στην τελευταία χημειοθεραπεία και ογκώδης νόσος.

Αρχική αγωγή, εβδομαδιαίως για 8 δόσεις

Σε μία πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους, 37 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία, χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες B κυτταρικής σειράς NHL έλαβαν 375 mg/m² rituximab ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί οκτώ δόσεις. Το ORR ήταν 57% (CI_{95%} 41 % – 73 %, CR 14%, PR 43 %) με διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 19,4 μήνες (εύρος 5,3 έως 38,9 μήνες).

Αρχική αγωγή, ογκώδης νόσος, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Σε δεδομένα συλλεχθέντα από τρεις δοκιμές, 39 ασθενείς σε υποτροπή ή με ανθεκτική στη χημειοθεραπεία ογκώδη νόσο (διάμετρος μεμονωμένης αλλοίωσης ≥ 10 cm), χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες B κυτταρικής σειράς NHL έλαβαν 375 mg/m² rituximab ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί τέσσερις δόσεις. Το ORR ήταν 36% (CI_{95%} 21 % – 51 %, CR 3 %, PR 33 %) με διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 9,6 μήνες (εύρος 4,5 έως 26,8 μήνες).

Επαναληπτική αγωγή, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Σε μία πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους, 58 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες B κυτταρικής σειράς NHL, οι οποίοι είχαν επιτύχει αντικειμενική κλινική ανταπόκριση σε προηγούμενη αγωγή με rituximab, έλαβαν επαναληπτικά 375 mg/m² rituximab ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί τέσσερις δόσεις. Τρεις από τους ασθενείς είχαν λάβει δύο κύκλους rituximab πριν την ένταξή τους και έτσι τους δόθηκε τρίτος κύκλος στη μελέτη. Δύο ασθενείς έλαβαν επαναληπτικά αγωγή δύο φορές στη μελέτη. Για τις 60 επαναληπτικές χορηγήσεις της μελέτης, το ORR ήταν 38% (CI_{95%} 26% – 51%, 10% CR, 28% PR) με προβλεπόμενο διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 17,8 μηνών (εύρος 5,4 – 26,6). Η σύγκριση με τον TTP που επιτυγχάνεται μετά από τον προηγούμενο κύκλο με rituximab (12,4 μήνες) είναι ευνοϊκή.

Αρχική αγωγή, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Σε μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 322 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με οξώδες λέμφωμα, ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία CVP (κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m^2 , βινκριστίνη $1,4 \text{ mg/m}^2$ έως μέγιστο 2 mg την ημέρα 1, και πρεδνιζολόνη $40 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ τις ημέρες 1 - 5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή rituximab 375 mg/m^2 σε συνδυασμό με CVP (R-CVP). Το rituximab χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα κάθε θεραπευτικού κύκλου. Συνολικά 321 ασθενείς (162 R-CVP, 159 CVP) έλαβαν αγωγή και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 53 μήνες. Το R-CVP επέφερε σημαντικό όφελος έναντι του CVP όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, χρόνος έως την αποτυχία της αγωγής (27 μήνες έναντι 6,6 μηνών, $p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η αναλογία ασθενών με ανταπόκριση όγκων (CR, CRu, PR) ήταν σημαντικά υψηλότερος ($p < 0,0001$ δοκιμασία χ τετράγωνο) στην ομάδα R-CVP (80,9%) απ' ό,τι στη ομάδα CVP (57,2%). Η θεραπεία με R-CVP επιμήκυνε σημαντικά το χρόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο συγκριτικά με CVP, 33,6 μήνες και 14,7 μήνες, αντίστοιχα ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 37,7 μήνες στην ομάδα R-CVP και 13,5 μήνες στην ομάδα CVP ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank).

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

Τα αποτελέσματα από άλλες τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε το rituximab σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας εκτός από CVP (CHOP, MCP, CHVP/Ιντερφερόνη α) έδειξαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταποκρίσεων, σε παραμέτρους εξαρτώμενες από το χρόνο καθώς επίσης και στη συνολική επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα από τις 4 μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8 Σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων από τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν το όφελος του rituximab σε διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας στο οζώδες λέμφωμα

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

EFS- Επιβίωση Ελεύθερη Συμβαμάτων

TTP – Χρόνος έως την εξέλιξη ή το θάνατο

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη

TTF – Χρόνος έως την Αποτυχία της Θεραπείας

Ποσοστά OS – Ποσοστά επιβίωσης κατά το χρόνο των αναλύσεων

Θεραπεία συντήρησης

Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

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

Η προκαθορισμένη πρωτογενής ανάλυση διεξήχθη στο διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 25 μηνών από την τυχαιοποίηση, η θεραπεία συντήρησης με rituximab είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του ερευνητή της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) συγκριτικά με την παρατήρηση σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα (Πίνακας 9).

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

επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNLT), το χρόνο έως την επόμενη χημειοθεραπεία (TNCT) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) στην πρωτογενή ανάλυση (Πίνακας 9).

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

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

	Πρωτογενής Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 25 μήνες)		Τελική Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 9,0 έτη)	
	Παρατήρηση N=513	Rituximab N=505	Παρατήρηση N=513	Rituximab N=505
Πρωταρχική αποτελεσματικότητα Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0,50 (0,39, 0,64) 50%	ME 0,50 (0,39, 0,64) 50%	4,06 έτη 0,61 (0,52, 0,73) 39%	10,49 έτη 0,61 (0,52, 0,73) 39%
Δευτερεύουσα αποτελεσματικότητα Συνολική επιβίωση (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0,89 (0,45, 1,74) 11%	ME 0,7246 0,89 (0,45, 1,74) 11%	ME 1,04 (0,77, 1,40) -6%	ME 0,7948 1,04 (0,77, 1,40) -6%
Επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	38 μήνες 0,54 (0,43, 0,69) 46%	ME 0,54 (0,43, 0,69) 46%	4,04 έτη 0,64 (0,54, 0,76) 36%	9,25 έτη 0,64 (0,54, 0,76) 36%
TNLT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0,61 (0,46, 0,80) 39%	ME 0,0003 0,61 (0,46, 0,80) 39%	6,11 έτη 0,66 (0,55, 0,78) 34%	ME 0,0001 0,66 (0,55, 0,78) 34%
TNCT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0,60 (0,44, 0,82) 40%	ME 0,0011 0,60 (0,44, 0,82) 40%	9,32 έτη 0,71 (0,59, 0,86) 39%	ME 0,0004 0,71 (0,59, 0,86) 39%
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	55% 2,33 (1,73, 3,15)	74% 2,33 (1,73, 3,15)	61% 2,43 (1,84, 3,22)	79% 2,43 (1,84, 3,22)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu)* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	48% 2,21 (1,65, 2,94)	67% 2,21 (1,65, 2,94)	53% 2,34 (1,80, 3,03)	67% 2,34 (1,80, 3,03)

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

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

Η θεραπεία συντήρησης με rituximab έδειξε σταθερά όφελος σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που μελετήθηκαν: φύλο (άνδρας, γυναίκα) ηλικία (< 60 έτη, ≥ 60 έτη), βαθμός στην κλίμακα FLIPI (≤ 1, 2 ή ≥ 3), θεραπεία εφόδου (R-CHOP, R-CVP ή R-FCM) και ανεξάρτητα από την ποιότητα της ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου (CR, CRu ή PR). Επεξηγηματικές αναλύσεις του όφελους της θεραπείας συντήρησης έδειξαν μία σαφώς μικρότερη δράση σε ηλικιωμένους ασθενείς (>70 ετών), εντούτοις τα μεγέθη των δειγμάτων ήταν μικρά.

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

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και στα δύο μέρη της μελέτης. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 31 μηνών των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην αρχική φάση, το R-CHOP βελτίωσε σημαντικά το αποτέλεσμα σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες οζώδες λέμφωμα συγκριτικά με το CHOP (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10 Φάση εφόδου: επισκόπηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας για CHOP έναντι R-CHOP (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 31 μήνες)

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

¹⁾ Οι υπολογισμοί έγιναν βάσει αναλογίας κινδύνου

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

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

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

Πίνακας 11 Φάση συντήρησης: επισκόπηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας rituximab έναντι παρατήρησης (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 28 μήνες)

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

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

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

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα σε ενήλικες

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

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

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

Η ανάλυση όλων των δευτερευουσών παραμέτρων (ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωση χωρίς εξέλιξη, επιβίωση απουσία νόσου, διάρκεια ανταπόκρισης) επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα της αγωγής με το R-CHOP συγκριτικά με το CHOP. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης μετά τον 8^ο κύκλο, ήταν 76,2% στην ομάδα του R-CHOP και 62,4% στην ομάδα του CHOP ($p=0,0028$). Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου μειώθηκε κατά 46% και ο κίνδυνος υποτροπής κατά 51%. Σε όλες τις υποομάδες ασθενών (φύλο, ηλικία, προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης - IPI, στάδιο Ann Arbor, ECOG, β_2 μικροσφαιρίνη, LDH, λευκωματίνη, B-συμπτώματα, ογκώδης νόσος, εξωαδενικές εντοπίσεις, συμμετοχή του μυελού των οστών), οι αναλογίες κινδύνου για την επιβίωση απουσία συμβαμάτων και τη συνολική επιβίωση (R-CHOP συγκριτικά με CHOP) ήταν μικρότερα από 0,83 και 0,95 αντίστοιχα. Το R-CHOP συσχετίστηκε με βελτιώσεις στο αποτέλεσμα για αμφότερες τις ομάδες ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου σύμφωνα με τον προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη - IPI.

Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

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

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σε δύο ανοικτές τυχαιοποιημένες δοκιμές, το σύνολο των 817 ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ και 552 ασθενείς σε υποτροπή /ανθεκτικοί, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία FC (φλουδαραβίνη 25 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 250 mg/m², ημέρες 1-3) κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους ή rituximab σε συνδυασμό με FC (R-FC). Το rituximab χορηγήθηκε σε δόση των 375 mg/m² κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου μία μέρα πριν τη χημειοθεραπεία και σε δόση των 500 mg/m² την ημέρα 1 κάθε επακόλουθου θεραπευτικού κύκλου. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς με υποτροπή /ανθεκτικοί σε ΧΛΛ, εφόσον είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα ή αν ήταν ανθεκτικοί (ορίζεται ως η αποτυχία ώστε να επιτευχθεί μερική ύφεση για τουλάχιστον 6 μήνες) στη φλουδαραβίνη ή σε οποιοδήποτε νουκλεοσιδικό ανάλογο. Ένα σύνολο 810 ασθενών (403 R-FC, 407 FC) για τη μελέτη πρώτης γραμμής (Πίνακας 12α και Πίνακας 12β) και 552 ασθενείς (276 R-FC, 276 FC) για τη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ ανθεκτικών (Πίνακας 13) αναλύθηκε για αποτελεσματικότητα.

Στη μελέτη πρώτης γραμμής, μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 48,1 μήνες, το διάμεσο PFS ήταν 55 μήνες στην ομάδα R-FC και 33 μήνες στην ομάδα FC ($p < 0,0001$, log-rank test). Οι αναλύσεις της συνολικής επιβίωσης έδειξαν σημαντικό όφελος στην αγωγή με R-FC συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία FC μόνο ($p=0,0319$, log-rank test) (Πίνακας 12α).

Το όφελος στο PFS βάσει κινδύνου νόσου στην έναρξη παρατηρήθηκε στις περισσότερες υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν (δηλαδή στάδια Binet A-C) και επιβεβαιώθηκε με πιο μακροχρόνια παρακολούθηση (Πίνακας 12β).

Πίνακας 12α Πρώτης γραμμής θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Επισκόπηση δεδομένων αποτελεσματικότητας rituximab και FC έναντι μόνο FC
- διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 48,1 μήνες

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

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

Δεν επιτεύχθηκε, n.a. : Δεν εφαρμόζεται

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

**: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Πίνακας 12β Πρώτης γραμμής θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Λόγοι κινδύνου της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με το στάδιο
Binet (ITT) - διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 48,1 μήνες

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

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

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

Πίνακας 13 Θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας σε ασθενείς με υποτροπή/ανθεκτικούς - Επισκόπηση δεδομένων αποτελεσματικότητας rituximab και FC έναντι μόνο FC (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 25,3 μήνες)

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

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

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

ΔΕ: Δεν επιτεύχθηκε

n.a.: Δεν εφαρμόζεται

** : εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη μελέτη της Lymphome Malin B (LMB) χημειοθεραπείας (κορτικοστεροειδή, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη, υψηλής δόσης μεθοτρεξάτη, κυτταραμπίνη, δοξορουβικίνη, ετοποσίδη και τριπλό φάρμακο [μεθοτρεξάτη/κυτταραμπίνη/κορτικοστεροειδές] ενδορραχιαίας θεραπείας) μόνης ή σε συνδυασμό με rituximab, διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου, με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL. Το προχωρημένο στάδιο ορίζεται ως το Στάδιο ΙΙΙ με αυξημένα επίπεδα LDH ("B-high"), [LDH > δύο φορές το ανώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών των ενηλίκων (> Nx2)] ή οποιοδήποτε στάδιο ΙV ή BAL. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν είτε LMB χημειοθεραπεία είτε έξι ενδοφλέβιες εγχύσεις rituximab σε δόση 375 mg/m² BSA σε συνδυασμό με LMB χημειοθεραπεία (δύο κατά τη διάρκεια καθενός από τις δύο θεραπείες εφόδου και μία κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εδραίωσης) σύμφωνα με το σχήμα LMB. Συνολικά 328 τυχαιοποιημένοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας, εκ των οποίων ένας ασθενής ηλικίας κάτω των 3 ετών έλαβε rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία LMB.

Τα δύο θεραπευτικά σκέλη, LMB (LMB χημειοθεραπεία) και R-LMB (LMB χημειοθεραπεία με rituximab), ήταν καλά ισορροπημένα σε σχέση με τα βασικά χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 7 και 8 ετών στο σκέλος LMB και στο σκέλος R-LMB, αντίστοιχα. Περίπου οι μισοί ασθενείς ήταν στην Ομάδα Β (50,6% στο σκέλος LMB και 49,4% στο σκέλος R-LMB), 39,6% στην Ομάδα C1 και στα δύο σκέλη και 9,8% και 11,0% στην Ομάδα C3 στα σκέλη LMB και R-LMB, αντίστοιχα. Με βάση τη σταδιοποίηση κατά Murphy, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν είτε BL σταδίου ΙΙΙ (45,7% στο σκέλος LMB και 43,3% στο σκέλος R-LMB) είτε BAL, ΚΝΣ αρνητικοί (21,3% στο σκέλος LMB και 24,4% στο σκέλος R-LMB). Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς (45,1% και στα δύο σκέλη) είχαν συμμετοχή του μυελού των οστών και οι περισσότεροι ασθενείς (72,6% στο σκέλος LMB και 73,2% στο σκέλος R-LMB) δεν είχαν συμμετοχή του ΚΝΣ. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η EFS, όπου ένα συμβάν ορίστηκε ως η εμφάνιση προοδευτικής νόσου, υποτροπής, δεύτερης κακοήθειας, θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή μη ανταπόκριση, όπως αποδεικνύεται από την ανίχνευση υπολειπόμενων ζωντανών κυττάρων μετά το δεύτερο κύκλο CYVE, όποιο από τα δύο συμβαίνει πρώτο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η πλήρης ύφεση.

Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με περίπου 1 χρόνο διάμεσης παρακολούθησης, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική βελτίωση στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της EFS, με εκτιμήσεις 1 έτους 94,2% (95% CI, 88,5% - 97,2%) στο σκέλος R-LMB έναντι 81,5% (95% CI, 73,0% - 87,8%) στο σκέλος LMB και προσαρμοσμένο Cox HR 0,33 (95% CI, 0,14 - 0,79). Μετά από σύσταση της IDMC (ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων), η οποία βασίστηκε σε αυτό το αποτέλεσμα, η τυχαιοποίηση σταμάτησε και επιτράπη στους ασθενείς του σκέλους LMB να λάβουν rituximab.

Πρωταρχικές αναλύσεις αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν σε 328 τυχαιοποιημένους ασθενείς με διάμεση παρακολούθηση 3,1 ετών. Τα αποτελέσματα περιγράφονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14 Επισκόπηση των πρωταρχικών αποτελεσμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα (πληθυσμός ITT)

Ανάλυση	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 περιστατικά	10 περιστατικά
	Μονόπλευρα διασταυρωμένη τιμή ελέγχου λογαριθμικής ταξινόμησης p (One-sided log-rank test p-value) 0,0006	
	Προσαρμοσμένο Cox HR 0,32 (90% CI: 0,17, 0,58)	
ποσοστά 3-ετούς EFS	82,3% (95% CI: 75,7%, 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%, 96,7%)
OS	20 θάνατοι	8 θάνατοι
	Μονόπλευρα διασταυρωμένη τιμή ελέγχου λογαριθμικής ταξινόμησης p (One-sided log-rank test p-value) 0,0061	
	Προσαρμοσμένο μοντέλο Cox HR 0,36 (95% CI: 0,16, 0,81)	
ποσοστά 3-ετούς OS	87,3% (95% CI: 81,2%, 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%, 97,5%)
Ποσοστό CR	93,6% (95% CI: 88,2%, 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%, 97,2%)

Συντμήσεις: EFS: επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων, OS: συνολική επιβίωση, CR: πλήρης ύφεση

Η πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας κατέδειξε ένα όφελος στην EFS της προσθήκης rituximab σε LMB χημειοθεραπεία έναντι μόνο χημειοθεραπείας LMB, με EFS HR 0,32 (90% CI 0,17-0,58) από ανάλυση παλινδρόμησης Cox προσαρμοσμένη για την ομάδα εθνικότητας, την

ιστολογική και θεραπευτική ομάδα. Ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές στον αριθμό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη ύφεση μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, το όφελος της προσθήκης rituximab στην LMB χημειοθεραπεία αποδείχθηκε επίσης στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο της OS, με OS HR 0,36 (95% CI, 0,16 - 0,81).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με rituximab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με οξώδες λέμφωμα και ΧΛΛ και στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από τη γέννηση έως < 6 μήνες στο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα με CD20 θετικό. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Κλινική εμπειρία στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

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

Η δοκιμή 1 αξιολόγησε 517 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με αναστολέα TNF. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR). Το rituximab χορηγήθηκε ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις σε διάστημα 15 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν 2 x 1000 mg ενδοφλέβιες εγχύσεις rituximab ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με MTX. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα 60 mg από στόματος πρεδνιζόνη τις ημέρες 2-7 και 30 mg τις ημέρες 8-14 μετά την πρώτη έγχυση. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τιμή ανταπόκρισης ACR20 την 24^η εβδομάδα. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε και μετά την εβδομάδα 24 για την μακροχρόνια αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων της μελέτης στα οποία συμπεριλαμβάνεται και η ακτινολογική εξέλιξη της νόσου σε 56 εβδομάδες και σε 104 εβδομάδες. Κατά το διάστημα αυτό, 81 % των ασθενών από την αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν rituximab μεταξύ των εβδομάδων 24 και 56, στα πλαίσια του πρωτοκόλλου μίας ανοικτής μελέτης παράτασης θεραπείας.

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

Εκβαση ενεργότητας νόσου

Το rituximab σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη αύξησε σημαντικά την αναλογία των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον μία 20% βελτίωση της επίδοσης ACR συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη (Πίνακας 15). Σε όλες τις μελέτες ανάπτυξης, το όφελος της αγωγής ήταν παρόμοιο στους ασθενείς ανεξαρτήτως της ηλικίας, του φύλου, της επιφάνειας σώματος, της φυλής, του αριθμού προηγούμενων θεραπειών ή της κατάστασης της νόσου.

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

Πίνακας 15 Αποτελέσματα κλινικής ανταπόκρισης στο κύριο καταληκτικό σημείο στη Δοκιμή 1 (ITT πληθυσμός)

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

† Αποτέλεσμα στις 24 εβδομάδες

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

Οι ασθενείς που έλαβαν rituximab σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της τιμής της δραστηριότητας της νόσου (DAS28) απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη (Πίνακας 15). Παρομοίως, σε όλες τις μελέτες μία καλή έως μέτρια ανταπόκριση κατά τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο για την αντιμετώπιση των Ρευματισμών (EULAR) επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους ασθενείς που έλαβαν rituximab και μεθοτρεξάτη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη μόνο (Πίνακας 15).

Ακτινολογική ανταπόκριση

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

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

Πίνακας 16 Ακτινολογικά αποτελέσματα σε 1 έτος (πληθυσμός mITT)

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

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

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

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

Αποτελέσματα στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στον δείκτη ανικανότητας (HAQ – DI) και κόπωσης (FACIT-Fatigue) (Πίνακας 11), σε ασθενείς που έλαβαν rituximab συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη. Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν rituximab και πέτυχαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) στο HAQ-DI (όπως και ορίζεται ως μείωση του δείκτη > 0,22) ήταν επίσης υψηλότερα από αυτά των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (Πίνακας 17).

Αποδείχθηκε επίσης σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία ήταν επίσης επιδεικνύοντας τη σημαντική βελτίωση της σωματικής υγείας (PHS) και της νοητικής υγείας (MHS) και στις 2 παραμέτρους του SF-36. Επιπλέον, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών πέτυχαν MCIDs για αυτές τις βαθμολογίες (Πίνακας 17).

Πίνακας 17 Αποτελέσματα στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής την εβδομάδα 24 στη Δοκιμή 1

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

† Αποτελέσματα στις 24 εβδομάδες

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

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

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

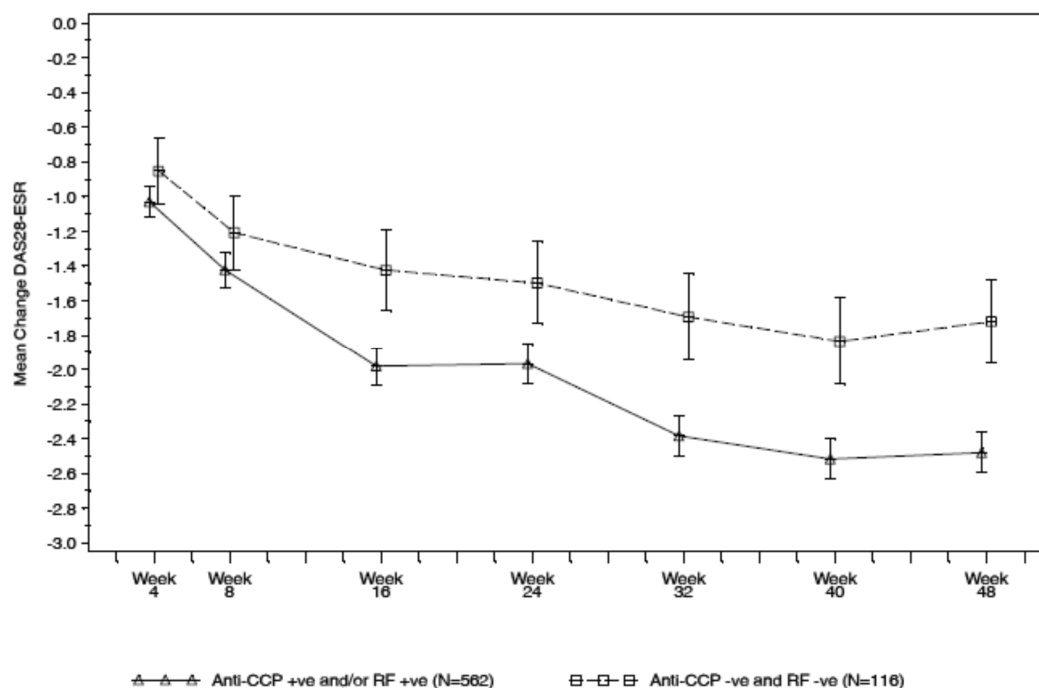
Η θεραπευτική ανταπόκριση σε ασθενείς που έλαβαν rituximab αναλύθηκαν με βάση την κατάσταση αυτοαντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Την Εβδομάδα 24, ασθενείς που ήταν οροθετικοί σε RF και/ή σε αντι-CCP στην έναρξη της μελέτης είχαν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα επίτευξης ανταποκρίσεων ACR20 και 50 συγκριτικά με τους οροαρνητικούς ασθενείς (p = 0,0312 και p = 0,0096) (Πίνακας 18). Τα ευρήματα αυτά αναπαράγονται στην Εβδομάδα 48, όπου η οροθετικότητα αύξησε επίσης σημαντικά την πιθανότητα επίτευξης ACR70. Κατά την εβδομάδα 48 οι οροθετικοί ασθενείς ήταν 2-3 φορές πιο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση ACR συγκριτικά με τους οροαρνητικούς ασθενείς. Οι οροθετικοί ασθενείς είχαν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της DAS28 ESR-σε σύγκριση με τους οροαρνητικούς ασθενείς (Σχήμα 1).

Πίνακας 18 Περίληψη της αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την κατάσταση αυτοαντισώματος κατά την έναρξη θεραπείας

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
	Οροθετικοί (n=514)	Οροαρνητικοί (n=106)	Οροθετικοί (n=506)	Οροαρνητικοί (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Ανταπόκριση κατά EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Μέση μεταβολή DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

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

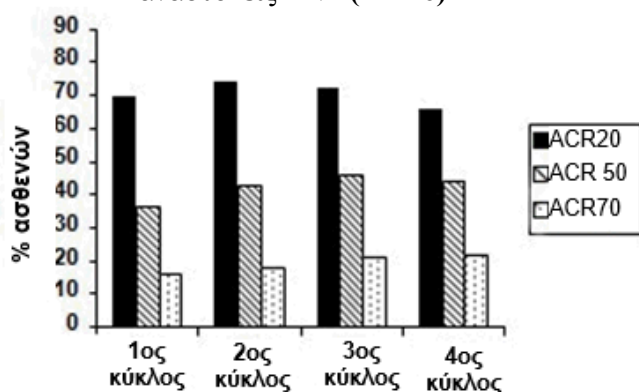
Σχήμα 1: Μεταβολή από την έναρξη της DAS28-ESR της κατάστασης αυτοαντισώματος από την έναρξη:



Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα με πολλαπλούς κύκλους θεραπείας

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

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



Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Κλινική εμπειρία στην κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, συνολικά 197 ασθενείς ηλικίας 15 ετών ή μεγαλύτεροι με σοβαρή GPA (75%) και MPA (24%) εντάχθηκαν και έλαβαν αγωγή σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, δοκιμή μη κατωτερότητας με δραστικό φάρμακο σύγκρισης.

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

Η πρωταρχική μέτρηση έκβασης ήταν η επίτευξη πλήρους ύφεσης στους 6 μήνες που ορίζεται ως Βαθμολογία Ενεργότητας της Αγγειίτιδας με κοκκιωμάτωση Wegener κατά Birmingham (BVAS / WG) από το 0, και χωρίς θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Το προκαθορισμένο περιθώριο μη-κατωτερότητας για τη διαφορά της θεραπείας ήταν 20%. Η δοκιμή έδειξε μη κατωτερότητα του rituximab προς την κυκλοφωσφαμίδη για πλήρη ύφεση στους 6 μήνες (Πίνακας 19).

Αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, όσο και στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο (Πίνακας 20).

Πίνακας 19 Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που πέτυχαν πλήρη ύφεση σε 6 μήνες (Πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας, ITT*)

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

Πίνακας 20 Πλήρης ύφεση σε 6-μήνες σύμφωνα με την κατάσταση της νόσου

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

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

Πλήρης ύφεση στους 12 και 18 μήνες

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

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

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

Θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες

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

αγγείων με κλινικό φαινότυπο GPA ή MPA ή νεφρικά περιορισμένη, αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA ή και τα δύο.

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

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

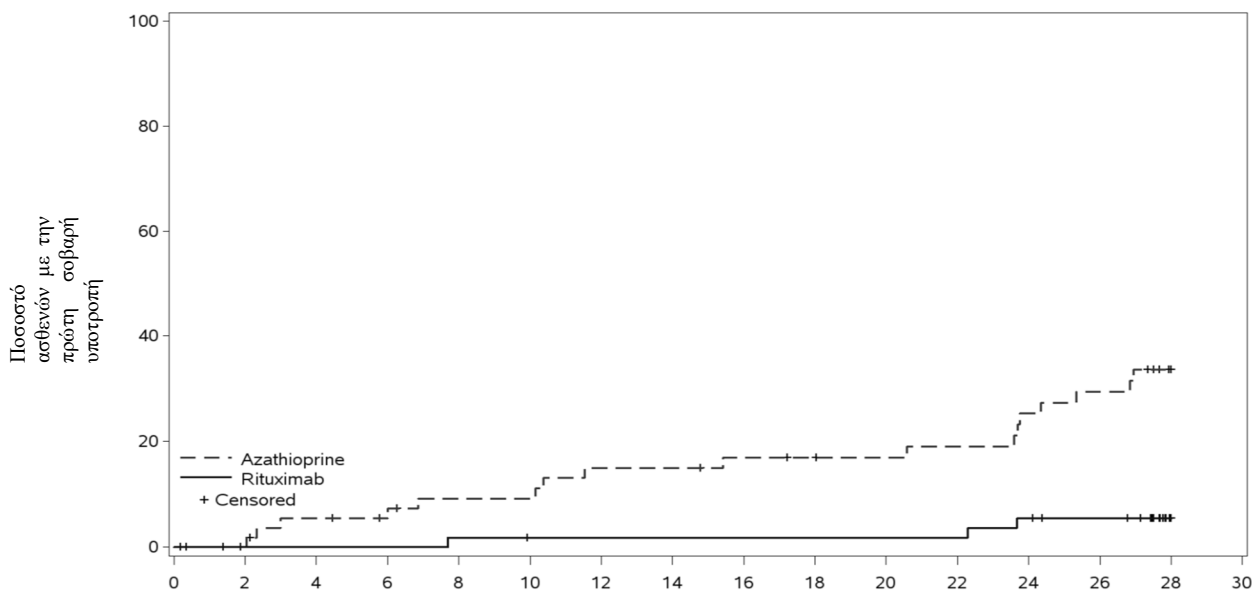
Το πρωταρχικό μέτρο έκβασης ήταν το ποσοστό σοβαρής υποτροπής τον 28^ο μήνα.

Αποτελέσματα

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

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

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



Αριθμός Ασθενών με Σοβαρή Υποτροπή															
Azathioprine	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Αριθμός Ασθενών σε κίνδυνο															
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

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

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Η μελέτη WA25615 (PePRS) ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, μονού σκέλους, μη ελεγχόμενη μελέτη σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 2 έως < 18 ετών) με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν: 14 έτη (εύρος: 6-17 έτη) και η πλειοψηφία των ασθενών (20/25 [80%]) ήταν γυναίκες. Συνολικά 19 ασθενείς (76%) είχαν GPA και 6 ασθενείς (24%) είχαν MPA κατά την έναρξη. Δεκαοκτώ ασθενείς (72%) είχαν νεοδιαγνωσθείσα ασθένεια κατά την ένταξη στη μελέτη (13 ασθενείς με GPA και 5 ασθενείς με MPA) και 7 ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα νόσο (6 ασθενείς με GPA και 1 ασθενής με MPA).

Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε μια αρχική φάση επαγωγής ύφεσης 6 μηνών με μια ελάχιστη παρακολούθηση 18 μηνών, έως μέγιστη διάρκεια 54 μηνών (4,5 έτη) συνολικά. Οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν τουλάχιστον 3 δόσεις ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (30 mg/kg/ημέρα, που δεν υπερβαίνει το 1 g/ημέρα) πριν από την πρώτη ενδοφλέβια έγχυση rituximab. Εάν ενδεικνυόταν κλινικά, θα μπορούσαν να χορηγηθούν επιπλέον ημερήσιες δόσεις (έως τρεις) ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης. Η αγωγή της επαγωγής ύφεσης αποτελούνταν από τέσσερις, εφάπαξ εβδομαδιαίως, ενδοφλέβιες εγχύσεις rituximab σε δόση 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, τις ημέρες της μελέτης 1, 8, 15 και 22, σε συνδυασμό με από του στόματος πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζόνη 1 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 60 mg/ημέρα), με σταδιακή μείωση της δοσολογίας σε 0,2 mg/kg/ημέρα κατ' ελάχιστο (μέγιστο 10 mg/ημέρα) μέχρι το Μήνα 6. Μετά τη φάση επαγωγής ύφεσης, οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν, κατά την κρίση του ερευνητή, επόμενες εγχύσεις rituximab τον 6^ο ή μετά τον 6^ο Μήνα, ώστε να διατηρήσουν την ύφεση κατά PVAS και να ελέγξουν την ενεργότητα της νόσου (συμπεριλαμβανομένης της προοδευτικής νόσου ή της υποτροπής) ή να επιτύχουν την πρώτη ύφεση.

Και οι 25 ασθενείς ολοκλήρωσαν και τις τέσσερις, εφάπαξ εβδομαδιαίως, ενδοφλέβιες εγχύσεις για τη φάση επαγωγής της ύφεσης των 6 μηνών. Συνολικά, 24 από τους 25 ασθενείς ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 18 μήνες παρακολούθησης.

Οι στόχοι αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας, των φαρμακοκινητικών (ΦΚ) παραμέτρων και της αποτελεσματικότητας του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA και MPA (ηλικίας ≥ 2 έως < 18 ετών). Οι στόχοι αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν διερευνητικοί και αξιολογήθηκαν κυρίως με τη χρήση της Βαθμολογίας Ενεργότητας της Παιδιατρικής Αγγειίτιδας (PVAS) (Πίνακας 21).

Αθροιστική δόση Γλυκοκορτικοειδούς (IV και από του στόματος) έως το Μήνα 6

Είκοσι τέσσερις από τους 25 ασθενείς (96%) στη Μελέτη WA25615 πέτυχαν σταδιακή μείωση του από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδούς σε 0,2 mg/kg/ημέρα (ή λιγότερο από ή ίσο με 10 mg/ημέρα, οποιοδήποτε ήταν χαμηλότερο) κατά το Μήνα 6 ή μέχρι το Μήνα 6, κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης του στεροειδούς, όπως είχε ορισθεί από το πρωτόκολλο.

Μια μείωση της διάμεσης συνολικής, από του στόματος χορήγησης γλυκοκορτικοειδούς παρατηρήθηκε από την Εβδομάδα 1 (διάμεση = 45 mg ισοδύναμη δόση πρεδνιζόνης [IQR: 35-60])

στο Μήνα 6 (διάμεση = 7,5 mg [IQR: 4-10], η οποία διατηρήθηκε στη συνέχεια το Μήνα 12 (διάμεση = 5 mg [IQR: 2-10]) και το Μήνα 18 (διάμεση = 5 mg [IQR: 1-5]).

Επακόλουθη θεραπεία

Κατά τη διάρκεια της Συνολικής Περιόδου Μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν μεταξύ 4 και 28 εγχύσεων rituximab (έως 4,5 έτη [53,8 μήνες]). Οι ασθενείς έλαβαν έως και 375 mg/m² x 4 rituximab, περίπου κάθε 6 μήνες, κατά την κρίση του ερευνητή. Συνολικά, 17 από τους 25 ασθενείς (68%) έλαβαν επιπλέον θεραπεία με rituximab κατά τον 6^ο ή μετά τον 6^ο Μήνα, μέχρι το κοινό Close-out, 14 από αυτούς τους 17 ασθενείς έλαβαν επιπλέον θεραπεία με rituximab μεταξύ του Μήνα 6 και του Μήνα 18.

Πίνακας 21 Μελέτη WA25615 (PePRS) – PVAS Υφεση στο Μήνα 1, 2, 4, 6, 12 και 18

Επίσκεψη μελέτης	Αριθμός των ανταποκρινόμενων σε ύφεση κατά PVAS* (ποσοστό ανταπόκρισης [%]) n=25	95% ΔΕ ^α
Μήνας 1	0	0,0%, 13,7%
Μήνας 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Μήνας 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Μήνας 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Μήνας 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Μήνας 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
*PVAS 0 και επίτευξη σταδιακής μείωσης της δοσολογίας των γλυκοκορτικοειδών σε 0,2 mg/kg/ημέρα (ή 10 mg/ημέρα, όποιο είναι πιο χαμηλό), τη χρονική στιγμή της αξιολόγησης. ^α τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα είναι διερευνητικά και δεν πραγματοποιήθηκε επίσημη στατιστική δοκιμή για αυτά τα καταληκτικά σημεία Η θεραπεία με Rituximab (375 mg/m ² x 4 εγχύσεις) έως το 6 ^ο Μήνα ήταν πανομοιότυπη για όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία παρακολούθησης μετά το 6ο Μήνα ήταν κατά την κρίση του ερευνητή.		

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Συνολικά 4/25 ασθενείς (16%) ανέπτυξαν ADA κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου της μελέτης. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι δεν παρατηρήθηκε τάση στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς θετικού για ADA.

Δεν υπήρξε εμφανής τάση ή αρνητική επίδραση της παρουσίας ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές για GPA και MPA.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το rituximab σε παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 2 ετών σε σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Κλινική εμπειρία στην κοινή πέμφιγα

Μελέτη 1 της PV (Μελέτη ML22196)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του rituximab σε συνδυασμό με βραχείας διάρκειας, χαμηλής δόσης θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη) αξιολογήθηκαν σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή πέμφιγα (74 με κοινή πέμφιγα [PV] και 16 με φυλλώδη πέμφιγα [PF]) σε αυτή την τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Οι ασθενείς ήταν μεταξύ 19 και 79 ετών και δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες για πέμφιγα. Στον πληθυσμό της κοινής πέμφιγας, 5 (13%) ασθενείς στην ομάδα του rituximab και 3 (8%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, είχαν μέτρια νόσο και 33 (87%) ασθενείς στην ομάδα του rituximab και 33 (92%)

ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, είχαν σοβαρή νόσο, σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου, όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια ταξινόμησης του Harman.

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

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

Αποτελέσματα της Μελέτης 1 της PV

Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του rituximab και της χαμηλής δόσης πρεδνιζόνης έναντι της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης στην επίτευξη CRoff ≥ 2 μήνες, το μήνα 24, σε ασθενείς με PV (βλ. Πίνακα 22).

Πίνακας 22 Ποσοστό ασθενών με PV που πέτυχαν πλήρη ύφεση, χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή για δύο μήνες ή περισσότερο, το μήνα 24 (Πλήθυσμός με πρόθεση θεραπείας, ITT-PV)

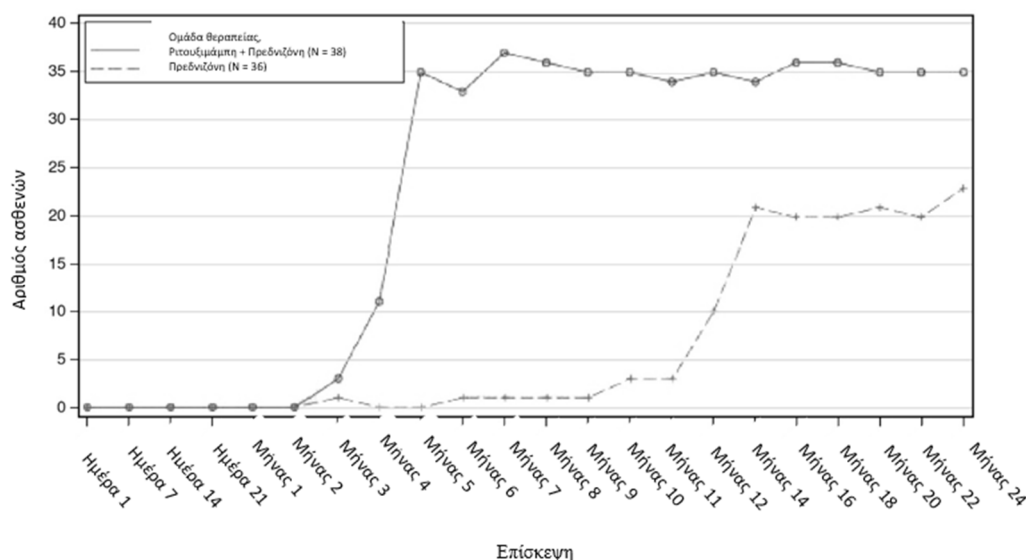
	Rituximab+Πρεδνιζόνη N=38	Πρεδνιζόνη N=36	p-value^a	95% CI^b
Αριθμός ανταποκριθέντων (ποσοστό ανταπόκρισης [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0.0001	61,7% (38,4, 76,5)

^ap-value is from Fisher's exact test with mid-p correction

^b 95% confidence interval is corrected Newcombe interval

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

Σχήμα 4 Αριθμός ασθενών χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή με θεραπεία ελάχιστης δόσης κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg / ημέρα) σε σχέση με την πάροδο του χρόνου



Post-hoc αναδρομική εργαστηριακή αξιολόγηση

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

Μελέτη 2 της PV (Μελέτη WA29330)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, με ενεργό συγκριτικό παράγοντα, πολυκεντρική μελέτη η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του rituximab σε σύγκριση με τη mycophenolate mofetil (MMF) αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή PV, οι οποίοι λάμβαναν 60-120 mg/ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο (1,0-1,5 mg/kg/ημέρα) κατά την ένταξη στη μελέτη με σταδιακή μείωση με στόχο τη δόση των 60 ή 80 mg/ημέρα την Ημέρα 1. Οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση PV κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 μηνών και είχαν στοιχεία μέτριας έως σοβαρής ασθένειας (ορίζεται ως συνολική βαθμολογία ενεργότητας Pemphigus Disease Area Index, PDAI, ≥ 15).

Εκατόν τριάντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία με rituximab 1000 mg που χορηγήθηκε την Ημέρα 1, την Ημέρα 15, την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 26 ή από του στόματος MMF 2 g/ημέρα για 52 εβδομάδες, σε συνδυασμό με 60 ή 80 mg από του στόματος πρεδνιζόνη με στόχο τη σταδιακή μείωση σε 0 mg/ημέρα πρεδνιζόνης έως την Εβδομάδα 24.

Ο πρωταρχικός στόχος αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί την εβδομάδα 52, η αποτελεσματικότητα του rituximab σε σύγκριση με τη MMF στην επίτευξη σταθερής πλήρους ύφεσης, που ορίζεται ως επίτευξη θεραπείας των βλαβών χωρίς νέες ενεργές βλάβες (δηλ., Βαθμολογία ενεργότητας PDAI 0) ενώ λαμβάνονται 0 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο και διατηρείται αυτή η ανταπόκριση για τουλάχιστον 16 διαδοχικές εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων.

Αποτελέσματα της Μελέτης 2 της PV

Η μελέτη κατέδειξε την υπεροχή του rituximab έναντι της MMF σε συνδυασμό με μια θεραπεία σταδιακής μείωσης από του στόματος κορτικοστεροειδών για την επίτευξη CRoff κορτικοστεροειδή ≥ 16 εβδομάδες κατά την Εβδομάδα 52 σε ασθενείς με PV (Πίνακας 23). Η πλειοψηφία των ασθενών στον mITT πληθυσμό ήταν νεοδιαγνωσθέντες (74%) και 26% των ασθενών είχαν εγκατεστημένη νόσο (διάρκεια ασθένειας ≥ 6 μήνες και είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την PV).

Πίνακας 23 Ποσοστό ασθενών με PV που πέτυχαν σταθερή πλήρη ύφεση, χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή για 16 Εβδομάδες ή περισσότερο, την Εβδομάδα 52 (Τροποποιημένος Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, mITT)

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Διαφορά (95% CI)	p-value
Αριθμός Ανταποκριθέντων (ποσοστό ανταπόκρισης [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	< 0,0001
Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = Μυκοφαινολάτη Μοφετίλ. CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης. Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς = διάρκεια ασθένειας < 6 μήνες ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία για PV. Ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο = διάρκεια ασθένειας ≥ 6 μήνες και έλαβαν προηγούμενη θεραπεία για PV. Η δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel χρησιμοποιείται για το p-value.				

Η ανάλυση όλων των δευτερογενών παραμέτρων (συμπεριλαμβανομένης της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών από το στόμα, του συνολικού αριθμού των εξάρσεων της νόσου και της αλλαγής στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, όπως μετράται από τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής), επιβεβαίωσε τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του rituximab σε σύγκριση με τη MMF. Οι έλεγχοι για δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ελέγχθηκαν για πολλαπλότητα.

Έκθεση γλυκοκορτικοειδών

Η αθροιστική δόση από του στόματος κορτικοστεροειδούς ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) αθροιστική δόση πρεδνιζόνης την Εβδομάδα 52 ήταν 2775 mg (450, 22180) στην ομάδα του rituximab σε σύγκριση με 4005 mg (900, 19920) στην ομάδα της MMF ($p = 0,0005$).

Εξάρσεις της νόσου

Ο συνολικός αριθμός εξάρσεων της νόσου ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab σε σύγκριση με τη MMF (6 έναντι 44, $p < 0,0001$) και υπήρχαν λιγότεροι ασθενείς που εμφάνισαν τουλάχιστον μία έξαρση της νόσου (8,1% έναντι 41,3%).

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Έως την εβδομάδα 52, συνολικά 20/63 (31,7%) (19 που προκλήθηκαν από τη θεραπεία και 1 που ενισχύθηκε από τη θεραπεία) ασθενείς με PV που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rituximab βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ADA. Δεν υπήρξε εμφανής αρνητική επίπτωση από την παρουσία των ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στη Μελέτη 2 της PV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μη-Hodgkin λέμφωμα ενηλίκων

Βασισμένη σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 298 ασθενείς με NHL που έλαβαν εφάπαξ ή πολλαπλές εγχύσεις rituximab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (εφαρμοσμένες δόσεις rituximab κυμάνθηκαν από 100 έως 500 mg/m²), οι συνήθεις υπολογισμοί του πληθυσμού μη ειδικής αποβολής (CL₁), ειδικής αποβολής (CL₂) που πιθανώς προέκυψαν από τα B κύτταρα ή από το φορτίο του όγκου και ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (V₁) ήταν 0,14 L/ημέρα, 0,59 L/ημέρα και 2,7 L/ημέρα, αντίστοιχα. Ο υπολογισμένος διάμεσος τελικός χρόνος

ημίσειας ζωής της αποβολής του rituximab ήταν 22 ημέρες (εύρος 6,1 έως 52 ημέρες). Το σύνολο των θετικών κυττάρων CD19 κατά την έναρξη και το μέγεθος των μετρήσιμων καρκινικών βλαβών συντέλεσαν σε μερική μεταβλητότητα της CL_2 του rituximab σε δεδομένα από 161 ασθενείς που έλαβαν 375 mg/m², ως μία ενδοφλέβια έγχυση 4 εβδομαδιαίων δόσεων. Οι ασθενείς με μεγαλύτερο σύνολο θετικών κυττάρων CD19 ή καρκινικές βλάβες είχαν υψηλότερη CL_2 . Εντούτοις, ένα μεγάλο μέρος μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων παρέμεινε για την CL_2 , μετά από διόρθωση για τα θετικά κύτταρα CD19 ή το μέγεθος της καρκινικής βλάβης. Ο V_1 ποικίλλει με την επιφάνεια σώματος (BSA) και τη θεραπεία με CHOP. Αυτή η μεταβλητότητα του V_1 (27,1 % και 19,0 %) που προκύπτει από το εύρος της BSA (1,53 έως 2,32 m²) και της ταυτόχρονης θεραπείας με CHOP, αντίστοιχα, ήταν σχετικά μικρή. Η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η φυσική κατάσταση κατά WHO δεν είχαν επίδραση στη φαρμακοκινητική του rituximab. Αυτή η ανάλυση συνιστά ότι η προσαρμογή δόσης του rituximab με οποιεσδήποτε δοκιμασμένες συμμεταβλητές δεν αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στη φαρμακοκινητική του μεταβλητότητα.

Το rituximab που χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση στη δόση των 375 mg/m² σε εβδομαδιαία διαστήματα 4 δόσεων σε 203 ασθενείς με NHL μη προθεραπευόμενους με rituximab, απέδωσε μέση C_{max} μετά την τέταρτη έγχυση 486 μg/mL (εύρος, 77,5 έως 996,6 μg/mL). Το rituximab ήταν ανιχνεύσιμο στον ορό των ασθενών 3-6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας θεραπείας.

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

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

Παιδιατρικό DLBCL/BL/BAL/BLL

Στην κλινική δοκιμή που μελετά παιδιατρικούς ασθενείς με DLBCL/BL/BAL/BLL, η ΦΚ μελετήθηκε σε ένα υποσύνολο 35 ασθενών ηλικίας 3 ετών και άνω. Η ΦΚ ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων (≥ 3 έως < 12 ετών έναντι ≥ 12 έως < 18 ετών). Μετά από δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις rituximab των 375 mg/m² σε κάθε μία από τις δύο θεραπείες εφόδου (θεραπεία 1 και 2) ακολουθούμενες από μία έγχυση rituximab IV των 375 mg/m² σε κάθε μία από τις θεραπείες εδραίωσης (θεραπείες 3 και 4) η μέγιστη συγκέντρωση ήταν υψηλότερη μετά την τέταρτη έγχυση (θεραπεία 2) με γεωμετρικό μέσο 347 μg/mL ακολουθούμενο από χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις γεωμετρικού μέσου στη συνέχεια (Θεραπεία 4: 247 μg/mL). Με αυτό το δοσολογικό σχήμα, διατηρήθηκαν τα ελάχιστα επίπεδα (γεωμετρικά μέσα: 41,8 μg / mL (προ-δόσης Θεραπεία 2' μετά από 1 θεραπεία), 67,7 μg/mL (προ δόσης Θεραπεία 3, μετά από 2 θεραπείες) και 58,5 μg/mL (προ-δόσης Θεραπεία 4, μετά από 3 θεραπείες)). Ο διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω ήταν 26 ημέρες.

Τα χαρακτηριστικά της ΦΚ του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς με DLBCL/BL/BAL/BLL ήταν παρόμοια με αυτά που είχαν παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με NHL.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα στην ηλικιακή ομάδα ≥ 6 μηνών έως < 3 ετών, ωστόσο η πρόβλεψη της πληθυσμιακής ΦΚ υποστηρίζει συγκρίσιμη συστηματική έκθεση (AUC , C_{trough}) σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με ≥ 3 έτη (Πίνακας 24). Το μικρότερο αρχικό μέγεθος όγκου σχετίζεται με υψηλότερη έκθεση λόγω κάθαρσης που εξαρτάται λιγότερο από το χρόνο, ωστόσο οι συστηματικές εκθέσεις που επηρεάζονται από διαφορετικά μεγέθη όγκων παραμένουν στην περιοχή έκθεσης που ήταν αποτελεσματική και είχε αποδεκτό προφίλ ασφαλείας.

Πίνακας 24: Προβλεπόμενες ΦΚ Παράμετροι μετά από χορήγηση του δοσολογικού σχήματος του Rituximab σε παιδιατρικό DLBCL/BL/BAL/BL

Ηλικιακή Ομάδα	≥ 6 μήνες έως < 3 έτη	≥ 3 έως < 12 έτη	≥ 12 έως < 18 έτη
C _{trough} (μg/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{1-4 cycles} (μg*ημέρα/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (min – max); C_{trough} είναι προ-δόσης Κύκλος 4.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

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

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

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

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

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

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

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

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

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

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Ενήλικος πληθυσμός

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων του πληθυσμού σε 97 ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που έλαβαν 375 mg/m² rituximab μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις δόσεις, ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής ήταν 23 ημέρες (εύρος, 9 έως 49 ημέρες). Η μέση κάθαρση του rituximab και ο όγκος κατανομής ήταν 0,313 L/ημέρα (εύρος, 0,116 έως 0,726 L/ημέρα) και 4,50 L (εύρος 2,25 - 7,39 L) αντίστοιχα. Η μέγιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια των πρώτων 180 ημερών (C_{max}), η ελάχιστη συγκέντρωση την Ημέρα 180 (C180) και η Αθροιστική περιοχή κάτω από την καμπύλη στις 180 ημέρες (AUC180) ήταν (διάμεση [εύρος]) 372,6 (252,3-533,5) µg/mL, 2,1 (0-29,3) µg/mL και 10302 (3653-21874) µg/mL* ημέρες, αντίστοιχα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του rituximab σε ενήλικες ασθενείς με GPA και MPA είναι παρόμοιες με αυτές που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων του πληθυσμού σε 25 παιδιά (ηλικίας 6-17 ετών) με GPA και MPA, τα οποία έλαβαν 375 mg/m² rituximab, μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις δόσεις, ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής ήταν 22 ημέρες (εύρος, 11 έως 42 ημέρες). Η μέση κάθαρση του rituximab και ο όγκος κατανομής ήταν 0,221 L/ημέρα (εύρος, 0,0996 έως 0,381 L/ημέρα) και 2,27 L (εύρος 1,43 έως 3,17 L) αντίστοιχα. Η μέγιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια των πρώτων 180 ημερών (C_{max}), η ελάχιστη συγκέντρωση την Ημέρα 180 (C180) και η Αθροιστική περιοχή κάτω από την καμπύλη στις 180 ημέρες (AUC180) ήταν (διάμεση [εύρος]) 382,8 (270,6-513,6) µg/mL, 0,9 (0-17,7) µg/mL και 9787 (4838-20446) µg/mL* ημέρα, αντίστοιχα. Οι ΦΚ παράμετροι του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων με GPA ή MPA, όταν ελήφθη υπόψη η επίδραση της επιφάνειας σώματος (BSA) στην κάθαρση και στον όγκο των παραμέτρων κατανομής.

Κοινή Πέμφιγα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ενήλικες ασθενείς με PV, που έλαβαν rituximab 1000 mg τις Ημέρες 1, 15, 168 και 182 συνοψίζονται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25 ΦΚ πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με PV από τη Μελέτη 2 της PV

Παράμετρος	Κύκλος Έγχυσης	
	1 ^{ος} Κύκλος 1000 mg Ημέρα 1 και Ημέρα 15 N=67	2 ^{ος} Κύκλος 1000 mg Ημέρα 168 και Ημέρα 182 N=67
Τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (ημέρες) Διάμεσος (Εύρος)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Κάθαρση (L/ημέρα) Μέση (Εύρος)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Κεντρικός Όγκος Κατανομής (L) Μέσος	3,52	3,52

Παράμετρος	Κύκλος Έγχυσης	
	1 ^{ος} Κύκλος 1000 mg Ημέρα 1 και Ημέρα 15 N=67	2 ^{ος} Κύκλος 1000 mg Ημέρα 168 και Ημέρα 182 N=67
(Εύρος)	(2,48-5,22)	(2,48-5,22)

Μετά τις δύο πρώτες χορηγήσεις rituximab (τις ημέρες 1 και 15, που αντιστοιχούν στον κύκλο 1), οι ΦΚ παράμετροι του rituximab σε ασθενείς με PV ήταν παρόμοιες με αυτές των ασθενών με GPA/MPA και των ασθενών με PA. Μετά τις δύο τελευταίες χορηγήσεις (την ημέρα 168 και 182, που αντιστοιχούν στον κύκλο 2), η κάθαρση του rituximab μειώθηκε, ενώ ο κεντρικός όγκος κατανομής παρέμεινε αμετάβλητος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Ύδρω για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

24 μήνες

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

- Μετά από άσηπτη αραιώση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα του Ruxience σε 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 35 ημέρες στους 2 °C – 8 °C και για επιπλέον 24 ώρες σε ≤ 30 °C.

- Μετά από άσηπτη αραιώση σε διάλυμα D-γλυκόζης

Το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα του Ruxience σε 5 % διάλυμα D-γλυκόζης είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C και για επιπλέον 24 ώρες σε ≤ 30 °C.

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

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

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ruxience 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδια από διαφανές γυαλί Τύπου I, με πώμα από ελαστικό χλωροβουτύλιο, που περιέχουν 100 mg rituximab σε 10 mL. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

Ruxience 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Χρησιμοποιήστε αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το Ruxience.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ruxience 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

EU/1/20/1431/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Απριλίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Γερμανία

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
Ιρλανδία

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Βέλγιο

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Μη ογκολογικές ενδείξεις

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

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

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

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

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

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

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

- Την αναγκαιότητα να φέρουν την κάρτα ανά πάσα στιγμή και να δείχνουν την κάρτα σε όλους τους επαγγελματίες υγείας
- Προειδοποίηση για τον κίνδυνο των λοιμώξεων και της PML, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων
- Την αναγκαιότητα των ασθενών να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα

Ογκολογικές ενδείξεις:

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι όλοι οι ιατροί, οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Ruxience, έχουν λάβει τα ακόλουθα:

Πληροφορίες του προϊόντος
Πληροφορίες για τον ιατρό

Οι πληροφορίες για τον ιατρό σχετικά με το Ruxience θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες ότι το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται ΕΦ μόνο, ώστε να αποφευχθούν σφάλματα που αφορούν την οδό χορήγησης.

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxience 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 10 mg/mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσорβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
100 mg / 10 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1431/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Ruxience 100 mg στείρο πυκνό διάλυμα

rituximab

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΕΦ μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

100 mg / 10 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxience 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 10 mg/mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσорβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1431/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Ruxience 500 mg στείρο πυκνό διάλυμα

rituximab

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

500 mg / 50 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς για το Ruxience για ασθενείς με μη ογκολογικές ασθένειες

Γιατί μου έχει δοθεί η συγκεκριμένη κάρτα;

Το συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να σας κάνει περισσότερο ευάλωτο στις λοιμώξεις. Αυτή η κάρτα σας ενημερώνει για τα εξής:

- Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ruxience
- Ποια είναι τα σημεία της λοίμωξης
- Τι θα πρέπει να κάνετε εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχει προσβληθεί από λοίμωξη.

Περιλαμβάνει, επίσης, το ονοματεπώνυμό σας και το ονοματεπώνυμο και το τηλέφωνο του γιατρού σας στο οπισθόφυλλο.

Τι θα πρέπει να κάνω με αυτή την κάρτα;

- Να έχετε συνεχώς μαζί σας αυτή την κάρτα – για παράδειγμα στο πορτοφόλι ή την τσάντα σας.
- Δείξτε αυτή την κάρτα σε όλους τους γιατρούς, νοσηλευτές ή οδοντιάτρους που θα επισκεφτείτε – όχι μόνο στον ειδικό γιατρό που σας συνταγογραφεί το Ruxience.

Κρατήστε αυτή την κάρτα για 2 χρόνια μετά από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του Ruxience. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες αρκετούς μήνες μετά από τη χορήγηση της θεραπείας.

Πότε δεν θα πρέπει να λάβω το Ruxience;

Μην πάρετε το Ruxience εάν έχετε ενεργή λοίμωξη ή σοβαρό πρόβλημα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν λαμβάνετε ή έχετε λάβει πρόσφατα φάρμακα, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σας

Τι άλλο θα πρέπει να γνωρίζω;

Σπάνια, το Ruxience μπορεί να προκαλέσει μία σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία ονομάζεται «Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια» ή ΠΠΛ. Αυτή μπορεί να είναι θανατηφόρος.

- Στα σημεία της ΠΠΛ περιλαμβάνονται τα εξής:
 - Σύγχυση, απώλεια της μνήμης ή προβλήματα στη σκέψη
 - Απώλεια ισορροπίας ή αλλαγή στον τρόπο βάδισης ή ομιλίας
 - Μειωμένη δύναμη ή αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας
 - Θολή όραση ή απώλεια της όρασης.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Θα πρέπει να τους ενημερώσετε για τη θεραπεία με το Ruxience.

Από πού μπορώ να πάρω περισσότερες πληροφορίες;

Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης του Ruxience για περισσότερες πληροφορίες.

Ημερομηνία έναρξης της θεραπείας και λεπτομέρειες επικοινωνίας

Ημερομηνία πιο πρόσφατης έγχυσης:

Ημερομηνία πρώτης έγχυσης:

Ονοματεπώνυμο ασθενούς: _____

Ονοματεπώνυμο γιατρού: _____

Στοιχεία επικοινωνίας γιατρού:

Διασφαλίστε ότι θα έχετε μαζί σας έναν κατάλογο όλων των φαρμάκων που παίρνετε, όταν θα δείτε έναν επαγγελματία του τομέα υγείας.

σύστημα. Σε αυτά περιλαμβάνεται η χημειοθεραπεία. Ποια είναι τα σημεία της λοίμωξης; Αναζητήστε τα ακόλουθα πιθανά σημεία λοίμωξης: • Πυρετό ή βήχα συνεχώς • Απώλεια βάρους • Πόνο χωρίς να έχετε τραυματιστεί • Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή νωθρότητας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Θα πρέπει επίσης να τους ενημερώσετε για τη θεραπεία με το Ruxience.	Παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τις πληροφορίες αυτής της κάρτας.
--	---

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ruxience 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ruxience 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ριτουξιμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ruxience και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ruxience
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ruxience
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ruxience
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ruxience και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ruxience

Το Ruxience περιέχει τη δραστική ουσία «ριτουξιμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Δεσμεύεται στην επιφάνεια ενός τύπου λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται «B-λεμφοκύτταρα». Όταν η ριτουξιμάμπη δεσμεύεται στην επιφάνεια αυτού του κυττάρου, προκαλεί το θάνατό του.

Ποια είναι η χρήση του Ruxience

Το Ruxience χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μερικών διαφορετικών καταστάσεων σε ενήλικες και παιδιά. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει το Ruxience για τη θεραπεία των:

α) Μη-Hodgkin λέμφωμα

Πρόκειται για μία ασθένεια του λεμφικού ιστού (τμήματος του ανοσοποιητικού συστήματος), η οποία προσβάλλει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται B-λεμφοκύτταρα. Στους ενήλικες το Ruxience μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «χημειοθεραπεία».

Στους ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, το Ruxience μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης επί 2 χρόνια μετά από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας.

Στα παιδιά και τους εφήβους, το Ruxience χορηγείται σε συνδυασμό με «χημειοθεραπεία».

β) Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι η πιο συχνή μορφή λευχαιμίας σε ενήλικες. Η ΧΛΛ επηρεάζει ένα συγκεκριμένο λεμφοκύτταρο, το B κύτταρο, το οποίο προέρχεται από το μυελό των οστών και αναπτύσσεται στους λεμφαδένες. Οι ασθενείς με ΧΛΛ έχουν πολλά μη φυσιολογικά λεμφοκύτταρα, τα οποία συγκεντρώνονται κυρίως στο μυελό των οστών και το αίμα. Ο πολλαπλασιασμός αυτών των μη φυσιολογικών B-λεμφοκυττάρων είναι η αιτία των συμπτωμάτων

που έχετε. Το Ruxience σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία καταστρέφει αυτά τα κύτταρα, τα οποία σταδιακά απομακρύνονται από το σώμα με βιολογικές διαδικασίες.

γ) Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Ruxience χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία νόσος των αρθρώσεων. Τα Β λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην αιτία κάποιων από τα συμπτώματα που έχετε. Το Ruxience χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ανθρώπους που έχουν ήδη δοκιμάσει άλλα φάρμακα, αλλά είτε τα άλλα φάρμακα έχουν ήδη σταματήσει να είναι αποτελεσματικά, ή δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Ruxience συνήθως λαμβάνεται μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Το Ruxience έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Οι καλύτερες ανταποκρίσεις του Ruxience παρατηρήθηκαν σε εκείνους που έχουν θετική εξέταση αίματος στο ρευματοειδή παράγοντα (RF) και/ή τα αντισώματα έναντι των κυκλικών κιτρουλινιωμένων πεπτιδίων (anti-CCP). Και οι δύο εξετάσεις είναι συνήθως θετικές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βοηθούν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.

δ) Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Το Ruxience χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (παλαιότερα ονομαζόταν κοκκιωμάτωση Wegener) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, και λαμβάνεται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα είναι δύο μορφές φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων που προσβάλλουν κυρίως τους πνεύμονες και τους νεφρούς, αλλά μπορεί να προσβάλλουν και άλλα όργανα. Τα Β λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην πρόκληση αυτών των παθήσεων.

ε) Κοινή πέμφιγα

Το Ruxience χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή κοινή πέμφιγα. Η κοινή πέμφιγα είναι μια αυτοάνοση κατάσταση που προκαλεί επώδυνες φλύκταινες στο δέρμα και στην επιφάνεια του στόματος, της μύτης, του λαιμού και των γεννητικών οργάνων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ruxience

Μην πάρετε το Ruxience

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριτουξιμάμπη, σε άλλες πρωτεΐνες παρόμοιες με τη ριτουξιμάμπη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη αυτή τη στιγμή
- εάν έχετε αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα.
- εάν έχετε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιοπάθεια και έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα.

Μην πάρετε το Ruxience, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ruxience.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Είναι σημαντικό εσείς και ο γιατρός σας να καταγράφετε την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του φαρμάκου που παίρνετε.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ruxience εάν:

- είχατε ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις, το Ruxience θα μπορούσε να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς, με ιστορικό λοίμωξης από ηπατίτιδα Β θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία της συγκεκριμένης λοίμωξης.
- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (δηλ. στηθάγχη, αίσθημα παλμών ή καρδιακή ανεπάρκεια) ή αναπνευστικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ruxience. Ο γιατρός σας πιθανόν να το λάβει σοβαρά υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ruxience.

Απευθυνθείτε επίσης στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να χρειαστείτε εμβόλια στο κοντινό μέλλον, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων που χρειάζονται για να ταξιδέψετε σε άλλες χώρες. Μερικά εμβόλια δεν πρέπει να δίνονται ταυτόχρονα με το Ruxience ή κατά τους μήνες μετά τη λήψη του Ruxience. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν θα πρέπει να κάνετε κάποια εμβόλια πριν λάβετε το Ruxience.

Εάν έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα ενημερώστε επίσης το γιατρό σας

- εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μία λοίμωξη, ακόμη και μία ήπια όπως το κοινό κρυολόγημα. Τα κύτταρα τα οποία επηρεάζονται από το Ruxience βοηθούν να καταπολεμηθεί η λοίμωξη και θα πρέπει να περιμένετε μέχρι να περάσει η λοίμωξη πριν σας δοθεί Ruxience. Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε πολλές λοιμώξεις στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρές λοιμώξεις.

Παιδιά και έφηβοι

Μη-Hodgkin Λέμφωμα

Το Ruxience μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων, ηλικίας 6 μηνών και άνω, με Μη-Hodgkin λέμφωμα, συγκεκριμένα CD20 θετικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), λέμφωμα Burkitt (BL)/λευχαιμία Burkitt (οξεία λευχαιμία από ώριμα Β-κύτταρα) ή λέμφωμα τύπου Burkitt (BLL).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο εάν εσείς ή το παιδί σας είστε κάτω των 18 ετών

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Το Ruxience μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων, ηλικίας 2 ετών και άνω, με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (πρώην κοκκιωμάτωση Wegener) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του rituximab σε παιδιά και νέους με άλλες ασθένειες.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, εάν εσείς ή το παιδί σας είναι κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Ruxience

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το Ruxience μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Ruxience.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση. Μπορεί να σας ζητηθεί να μην πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του Ruxience. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μείωση της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια της λήψης Ruxience

- εάν είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ruxience.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί το Ruxience μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του Ruxience. Πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό και για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με Ruxience.

Το Ruxience περνάει στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Καθώς οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στα θηλάζοντα βρέφη δεν είναι γνωστές, για προληπτικούς λόγους, ο θηλασμός δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ruxience και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν η ριτουξιμάμπη επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Περιεχόμενο νατρίου του Ruxience

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, που σημαίνει ότι είναι, ουσιαστικά, «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ruxience

Τρόπος χορήγησης

Το Ruxience θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση της θεραπείας αυτού του είδους. Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου. Αυτό θα συμβεί για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θα λαμβάνετε πάντα το Ruxience στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση).

Χορηγούμενα φάρμακα πριν από κάθε χορήγηση του Ruxience

Πριν από τη χορήγηση του Ruxience, θα σας δοθούν άλλα φάρμακα (προληπτική φαρμακευτική αγωγή) για την πρόληψη ή μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πόση και πόσο συχνά θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας

α) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για Μη-Hodgkin λέμφωμα

- *Αν ακολουθείτε αγωγή μόνο με Ruxience*
Το Ruxience θα σας χορηγείται μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Η επανάληψη θεραπευτικών κύκλων με Ruxience είναι πιθανή.
- *Αν ακολουθείτε αγωγή με Ruxience σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*
Το Ruxience θα σας χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία σας. Η χορήγηση συνήθως γίνεται κάθε 3 εβδομάδες για έως και 8 φορές.
- Εάν ανταποκρίνεστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγείται Ruxience ως θεραπεία συντήρησης κάθε 2 ή 3 μήνες για δύο χρόνια. Ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο φάρμακο.
- Εάν έχετε ηλικία κάτω από 18 ετών, θα σας χορηγηθεί Ruxience με χημειοθεραπεία. Θα λάβετε Ruxience έως 6 φορές σε διάστημα 3,5-5,5 μηνών.

β) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Όταν υποβάλλεστε σε αγωγή με Ruxience σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα λάβετε εγχύσεις Ruxience την ημέρα 0 του κύκλου 1 μετά την ημέρα 1 κάθε κύκλου για 6 κύκλους συνολικά. Κάθε κύκλος έχει διάρκεια 28 ημέρες. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά την έγχυση του

Ruxience. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να λάβετε ταυτόχρονα υποστηρικτική θεραπεία.

γ) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα

Κάθε κύκλος αγωγής περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές εγχύσεις που χορηγούνται σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Η επανάληψη θεραπευτικών κύκλων με Ruxience είναι πιθανή. Ανάλογα με τα σημεία και συμπτώματα της νόσου σας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να λάβετε περισσότερο Ruxience. Αυτό μπορεί να είναι και μήνες μετά.

δ) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Η θεραπεία με Ruxience χρησιμοποιεί τέσσερις ξεχωριστές εγχύσεις που δίνονται σε εβδομαδιαία διαστήματα. Τα κορτικοστεροειδή συνήθως χορηγούνται με ένεση πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ruxience. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών από το στόμα μπορεί να ξεκινήσει ανά πάσα στιγμή από το γιατρό σας για τη θεραπεία της πάθησής σας.

Εάν είστε 18 ετών και άνω και ανταποκρίνεστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το Ruxience ως θεραπεία συντήρησης. Αυτό θα χορηγείται ως 2 ξεχωριστές εγχύσεις, οι οποίες χορηγούνται με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, ακολουθούμενες από 1 έγχυση κάθε 6 μήνες, για τουλάχιστον 2 χρόνια. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας θεραπεύσει για μεγαλύτερο διάστημα με Ruxience (έως 5 έτη), ανάλογα με τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

ε) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοινή πέμφιγα

Κάθε κύκλος αγωγής περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές εγχύσεις που χορηγούνται σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Εάν ανταποκριθείτε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το Ruxience ως θεραπεία συντήρησης. Αυτό θα χορηγηθεί 1 έτος και 18 μήνες μετά την αρχική θεραπεία και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες, όπως κρίνεται αναγκαίο ή ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες αλλά ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Σπανίως ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις μπορεί να αποβούν θανατηφόρες.

Αντιδράσεις έγχυσης

Κατά τη διάρκεια ή μέσα στις 24 πρώτες ώρες της έγχυσης, μπορεί να παρουσιάσετε πυρετό, ανατριχίλα και ρίγη. Λιγότερο συχνά, μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πόνο στο σημείο έγχυσης, φλύκταινες, φαγούρα, αδυναμία (ναυτία), κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολίες στην αναπνοή, αυξημένη αρτηριακή πίεση, συριγμό, δυσφορία στο λαιμό, πρήξιμο στη γλώσσα ή το λαιμό, φαγούρα στη μύτη ή ρινική καταρροή, έμετο, έξαψη ή αίσθημα παλμών, καρδιακή προσβολή ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Αν έχετε καρδιολογικά προβλήματα ή στηθάγχη, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να επιδεινωθούν. **Ενημερώστε αμέσως το άτομο που σας χορηγεί την έγχυση**, αν εάν εσείς ή το παιδί σας αναπτύξετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, αφού μπορεί η έγχυση να πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί. Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον θεραπεία όπως ένα αντισταμινικό ή παρακεταμόλη. Όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν ή βελτιωθούν, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Οι αντιδράσεις αυτές είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν μετά τη δεύτερη έγχυση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Ruxience, εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρές.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε σημεία λοίμωξης που περιλαμβάνουν:

- πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, πόνο με αίσθημα καύσου κατά την ενούρηση ή αίσθημα αδυναμίας ή γενικότερης αδιαθεσίας
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βάδιση ή απώλεια της όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει αποβεί θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ).
- πυρετό, κεφαλαλγία και δυσκαμψία του αυχένα, έλλειψη συντονισμού (αταξία), μεταβολή προσωπικότητας, ψευδαισθήσεις, αλλοιωμένη συνείδηση, επιληπτικές κρίσεις ή κώμα – αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη (εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ruxience μπορεί να είστε περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις. Συχνά αυτές είναι κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά πνευμονίας, λοιμώξεων του ουροποιητικού και σοβαρών ιογενών λοιμώξεων. Αυτά αναφέρονται παρακάτω στις «Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες».

Εάν λαμβάνετε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα, θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάτε αυτή την Κάρτα Προειδοποίησης και να τη δείχνετε στο σύντροφό σας ή σε εκείνον που σας παρέχει φροντίδα.

Δερματικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

α) Εάν εσείς ή το παιδί σας υποβάλλεστε σε αγωγή για μη-Hodgkin λέμφωμα ή χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις ή ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, με ή χωρίς πυρετό ή αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια»
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- σημάδια φαλάκρας στο κεφάλι, ρίγη, πονοκέφαλος
- χαμηλότερο επίπεδο ανοσίας - λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων, τα οποία ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» (IgG) στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην προστασία κατά της λοίμωξης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), πνευμονία, έρπης ζωστήρας, κρυολόγημα, λοιμώξεις του βρογχικού σωλήνα, μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αγνώστου προέλευσης, ρινοκολπική φλεγμονή, ηπατίτιδα Β
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός όλων των αιμοσφαιρίων
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, απώλεια βάρους, οίδημα στο πρόσωπο και το σώμα, υψηλά επίπεδα του ενζύμου «LDH» στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα

- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος – όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα, αίσθημα καύσου, φαγούρα, μειωμένη αίσθηση αφής
- αίσθημα ανησυχίας, δυσκολία στον ύπνο
- υπερβολική ερυθρότητα στο πρόσωπο και σε άλλες περιοχές του δέρματος ως συνέπεια της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων
- αίσθημα ζάλης ή άγχους
- αυξημένη παραγωγή δακρύων, προβλήματα στον δακρυϊκό πόρο, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- ήχος κουδουνίσματος στο αυτί, πόνος στο αυτί
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι η καρδιακή προσβολή, ο ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ειδικά σε όρθια θέση)
- σύσφιξη των μυών στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί συριγμό (βρογχόσπασμο), φλεγμονή, ερεθισμό των πνευμόνων, του φάρυγγα ή των ρινικών κόλπων, δύσπνοια, καταρροή
- αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι, ερεθισμός ή έλκη στον φάρυγγα και στο στόμα, προβλήματα στην κατάποση, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
- διαταραχές πρόσληψης τροφής, ανεπαρκής σίτιση, η οποία οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους
- κνίδωση, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκά προβλήματα - όπως είναι οι σφιγμένοι μύες, ο πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες, η οσφυαλγία και η αυχεναλγία
- πόνος από όγκο
- γενική δυσφορία ή αίσθημα αδιαθεσίας ή κόπωσης, τρέμουλο, σημεία γρίπης
- πολυοργανική ανεπάρκεια.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- προβλήματα στην πήξη του αίματος, μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων και αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων (απλαστική αιμολυτική αναιμία), πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- κακή διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε συνηθισμένες δραστηριότητες, νευρικότητα
- προβλήματα στη γεύση - όπως είναι οι μεταβολές της γεύσης ορισμένων τροφών
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ή ο πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- άσθμα, πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου καταλήγει στα όργανα του σώματος
- οίδημα του στομάχου.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- προσωρινή αύξηση στον αριθμό ορισμένων τύπων αντισωμάτων στο αίμα (ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες - IgM), χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων
- νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια, παράλυση του προσώπου
- καρδιακή ανεπάρκεια
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε δερματικά συμπτώματα
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- βλάβη στο εντερικό τοίχωμα (διάτρηση)
- σοβαρά δερματικά προβλήματα, τα οποία προκαλούν φουσκάλες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.
- νεφρική ανεπάρκεια
- σοβαρή απώλεια της όρασης

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, η οποία δεν εμφανίζεται άμεσα
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ακριβώς μετά από την έγχυση – αυτό μπορεί να αναστραφεί, αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρο σε σπάνιες περιπτώσεις
- απώλεια της ακοής, απώλεια των άλλων αισθήσεων
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Παιδιά και έφηβοι με μη-Hodgkin λέμφωμα: Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους με μη-Hodgkin λέμφωμα ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες με μη-Hodgkin λέμφωμα ή χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ο πυρετός που σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων), η φλεγμονή ή οι πληγές στο βλεννογόνο του στόματος και οι αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία).

β) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις όπως πνευμονία (βακτηριακές)
- πόνος κατά την ούρηση (ουρολοίμωξη)
- αλλεργικές αντιδράσεις που είναι πιθανόν να συμβούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να συμβούν μέχρι και 24 ώρες μετά την έγχυση
- μεταβολές στην πίεση, ναυτία, εξάνθημα, πυρετός, αίσθημα φαγούρας, καταρροή και φτέρνισμα, τρέμουλο, ταχυκαρδία και αίσθημα κόπωσης
- πονοκέφαλος
- αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργεί ο γιατρός σας. Αυτές περιλαμβάνουν μείωση της τιμής κάποιων συγκεκριμένων πρωτεϊνών στο αίμα (ανοσοσφαιρίνες) που βοηθούν στην προστασία ενάντια στη μόλυνση.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις όπως φλεγμονή του βρογχικού σωλήνα (βρογχίτιδα)
- αίσθημα πληρότητας ή παλμικός πόνος στη μύτη, τα μάγουλα και τα μάτια (ιγμορίτιδα), πόνος στην κοιλιά, έμετος και διάρροια, αναπνευστικά προβλήματα
- λοίμωξη ποδιού από μύκητες (πόδι αθλητή)
- υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα ή κάψιμο, ισχιαλγία, ημικρανία, ζάλη
- απώλεια μαλλιών
- άγχος, κατάθλιψη
- δυσπενία, διάρροια, παλινδρόμηση οξέος, ερεθισμός και / ή εξέλκωση του φάρυγγα και του στόματος
- πόνος στην κοιλιά, την πλάτη, τους μύς και / ή τις αρθρώσεις

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- περίσσεια κατακράτησης υγρών στο πρόσωπο και το σώμα
- φλεγμονή, ερεθισμός και / ή αίσθημα σύσφιξης στους πνεύμονες και στο λαιμό, βήχας
- αντιδράσεις του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, της φαγούρας και του εξανθήματος
- αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του προσώπου και της γλώσσας, κατάρρευση

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- ένα σύνολο συμπτωμάτων που εκδηλώνονται εντός λίγων εβδομάδων από μία έγχυση ριτουξιμάμπης συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων όπως εξάνθημα, κνησμός, πόνος στις αρθρώσεις, διογκωμένοι λεμφαδένες και πυρετός

- Σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σοβαρή ιογενής λοίμωξη
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη ριτουξιμάμπη και έχουν σπανίως αναφερθεί περιλαμβάνουν μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα (ουδετερόφιλα), που βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές (Παρακαλείσθε να δείτε πληροφορίες σχετικά με **Λοιμώσεις** σε αυτή την παράγραφο).

γ) Εάν εσείς ή το παιδί σας υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις, όπως αναπνευστικές λοιμώξεις, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (πόνος κατά την ούρηση), κρυολογήματα και λοιμώξεις από έρπητα
- αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυση
- διάρροια
- βήχας ή δυσκολία στην αναπνοή
- αιμορραγία από τη μύτη
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- πόνος στις αρθρώσεις ή οσφυαλγία
- μυϊκοί σπασμοί ή τρόμος
- αίσθημα ζάλης
- τρόμος (τρέμουλο, συνήθως στα χέρια)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- οίδημα των χεριών ή των αστραγάλων

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- δυσπενία
- δυσκοιλιότητα
- δερματικά εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένων της ακμής ή κηλίδων
- έξαψη ή ερυθρότητα του δέρματος
- πυρετός
- βουλωμένη μύτη ή ρινική καταρροή
- σφιχτοί ή επώδυνοι μύες
- πόνος στους μύες ή στα χέρια ή τα πόδια
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- αύξηση της ποσότητας του καλίου στο αίμα
- αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό ή ταχύτερος καρδιακός ρυθμός από το φυσιολογικό

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.
- επανεμφάνιση προηγούμενης λοίμωξης Ηπατίτιδας Β

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σοβαρή ιογενή λοίμωξη
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Παιδιά και έφηβοι με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ήταν παρόμοιου τύπου με εκείνες σε ενήλικες με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν λοιμώξεις, αλλεργικές αντιδράσεις και αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).

δ) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοινή πέμφιγα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυση
- πονοκέφαλος
- λοιμώξεις, όπως λοιμώξεις του θώρακα
- μακροχρόνια κατάθλιψη
- απώλεια μαλλιών

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις, όπως κοινό κρυολόγημα, λοιμώξεις από έρπητα, λοιμώξεις των οφθαλμών, μυκητίαση του στόματος και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (πόνος κατά την ούρηση)
- διαταραχές της διάθεσης, όπως ευερεθιστότητα και κατάθλιψη
- διαταραχές του δέρματος, όπως φαγούρα, κνίδωση και καλοήθεις όγκοι
- αίσθημα κόπωσης ή ζάλης
- πυρετός
- οδυνηρές αρθρώσεις ή πλάτη
- πόνος στην κοιλιά
- πόνος στους μυς
- η καρδιά να χτυπάει ταχύτερα από το κανονικό

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σοβαρή ιογενή λοίμωξη
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Το Ruxience μπορεί επίσης να προκαλέσει αλλαγές στους εργαστηριακούς ελέγχους που πραγματοποιεί ο γιατρός σας.

Εάν λαμβάνετε Ruxience μαζί με άλλα φάρμακα, μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως εμφανίσετε μπορεί να οφείλονται στα άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ruxience

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

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

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ruxience

- Η δραστική ουσία του Ruxience είναι το rituximab.
Το φιαλίδιο των 10mL περιέχει 100 mg rituximab (10 mg/mL).
Το φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 500 mg rituximab (10 mg/mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Ruxience και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ruxience είναι ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο διάλυμα, το οποίο διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση [στείρο πυκνό διάλυμα].

Φιαλίδιο των 10 mL – Συσκευασία του 1 φιαλιδίου

Φιαλίδιο των 50 mL – Συσκευασία του 1 φιαλιδίου

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού

Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.