

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ruxience 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
Ruxience 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ruxience 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje rituximabum 100 mg.

Ruxience 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje rituximabum 500 mg.

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

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

Přípravek Ruxience je indikován k léčbě dosud neléčených dospělých pacientů s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií.

Udržovací léčba přípravkem Ruxience je indikována k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu.

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

Přípravek Ruxience je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon) indikován k léčbě dospělých pacientů s CD20 pozitivním difuzním velkobuněčným ne Hodgkinským maligním lymfomem z B buněk.

Přípravek Ruxience je v kombinaci s chemoterapií indikován k léčbě pediatrických pacientů (ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), Burkittovým lymfomem (BL)/Burkittovou leukémií (akutní leukémie ze zralých B lymfocytů) (BAL) nebo atypickým Burkittovým lymfomem („Burkitt-like“, BLL).

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

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

Viz bod 5.1 pro další informace.

Revmatoidní artritida

Přípravek Ruxience je v kombinaci s methotrexátem indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří na léčbu dalšími nemoc modifikujícími protirevmatickými léčivými přípravky (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), včetně jedné či více terapií inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF, tumour necrosis factor), odpovídali nedostatečně nebo léčbu netolerovali.

Bylo prokázáno, že přípravek Ruxience, pokud se podává v kombinaci s methotrexátem, snižuje rychlost progresu kloubního poškození, měřeného pomocí RTG vyšetření, a zlepšuje fyzické funkce.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

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

Přípravek Ruxience je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k indukci remise u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s těžkou, aktivní GPA (Wegenerova granulomatóza) a MPA.

Pemphigus vulgaris

Přípravek Ruxience je indikován k léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým onemocněním pemphigus vulgaris.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Premedikace a profylaktické medikace

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

U dospělých pacientů s ne Hodgkinským lymfomem a chronickou lymfocytární leukémií má být zvážena premedikace glukokortikoidy, pokud není přípravek Ruxience podáván v kombinaci s chemoterapeutiky v kombinaci s glukokortikoidy.

Pediatrickým pacientům s ne Hodgkinským lymfomem má být 30 až 60 minut před zahájením infuze přípravku Ruxience podána premedikace paracetamolem a H1 antihistaminikem (= difenhydramin nebo ekvivalent). Kromě toho má být podán prednison podle pokynů v tabulce 1.

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

U pacientů s revmatoidní artritidou, GPA nebo MPA nebo s onemocněním pemphigus vulgaris je třeba ke snížení incidence a závažnosti reakcí souvisejících s infuzí podat premedikaci 100 mg methylprednisolonu intravenózně 30 minut před podáním každé infuze přípravku Ruxience.

U dospělých pacientů s GPA nebo MPA se doporučuje intravenózní podání methylprednisolonu po dobu 1 až 3 dnů v dávce 1000 mg denně před podáním první infuze přípravku Ruxience (poslední dávku methylprednisolonu lze podat ve stejný den jako první infuzi přípravku Ruxience). Na intravenózní léčbu má navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (celková denní dávka nesmí přesáhnout 80 mg a snižuje se tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné) a to v průběhu 4týdenní indukční léčby přípravkem Ruxience i po jejím ukončení.

U dospělých pacientů s GPA/MPA nebo onemocněním pemphigus vulgaris se během léčby přípravkem Ruxience a po ní doporučuje profylaxe pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jirovecii* (PJP) podle místních klinických doporučení.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se mají před první intravenózní infuzí přípravku Ruxience intravenózně podat tři denní dávky methylprednisolonu 30 mg/kg/den (maximálně 1 g/den) k léčbě příznaků těžké vaskulitidy. Před první intravenózní infuzí přípravku Ruxience lze podat intravenózně až tři další denní dávky methylprednisolonu 30 mg/kg.

Na intravenózní léčbu methylprednisolonem má navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (maximálně 60 mg/den), která má být snižována tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné (viz bod 5.1).

U pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se během léčby přípravkem Ruxience a po ní, podle potřeby, doporučuje profylaxe pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

Dávkování

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je podáván správný přípravek, který byl pacientovi předepsán.

Nehodgkinské lymfomy

Folikulární lymfom

Kombinovaná léčba

Doporučená dávka přípravku Ruxience v kombinaci s chemoterapií v rámci indukční léčby pacientů s dosud neléčeným nebo relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem je: 375 mg/m^2 tělesného povrchu v každém cyklu, až do celkového počtu 8 cyklů.

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

Udržovací léčba

- Dosud neléčený folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku Ruxience v udržovací léčbě pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 375 mg/m² tělesného povrchu jednou za 2 měsíce (zahájení udržovací léčby 2 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresu nemoci či nejdéle po dobu dvou let (12 infuzí celkem).

- Relabující/refrakterní folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku Ruxience v udržovací léčbě pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 375 mg/m² tělesného povrchu jednou za 3 měsíce (zahájení udržovací léčby 3 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresu nemoci či nejdéle po dobu dvou let (8 infuzí celkem).

Monoterapie

- Relabující/refrakterní folikulární lymfom

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

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

Difuzní velkobuněčný ne Hodgkinův lymfom z B buněk u dospělých pacientů

Přípravek Ruxience má být použit v kombinaci s chemoterapií CHOP. Doporučená dávka přípravku, 375 mg/m² tělesného povrchu, se podává 1. den každého z 8 chemoterapeutických cyklů po intravenózní aplikaci glukokortikoidu, který je součástí režimu CHOP. Bezpečnost a účinnost rituximabu v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy v léčbě difuzního B-velkobuněčného lymfomu nebyly dosud stanoveny.

Úprava dávkování v průběhu léčby

Redukce dávkování přípravku Ruxience není doporučena. Při kombinaci přípravku Ruxience s chemoterapií CHOP mohou být chemoterapeutika redukována podle standardních pravidel.

Chronická lymfocytární leukemie

Doporučená dávka přípravku Ruxience v kombinaci s chemoterapií u dříve neléčených a relabujících/refrakterních pacientů je 375 mg/m² tělesného povrchu v den 0 prvního cyklu léčby následovaná dávkou 500 mg/m² tělesného povrchu podávanou v den 1 každého z následujících celkem 6 cyklů léčby. Chemoterapie má být podávána po infuzi přípravku Ruxience.

Revmatoidní artritida

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

Cyklus léčby spočívá v podání dvou intravenózních infuzí 1000 mg přípravku Ruxience. Doporučená dávka 1000 mg přípravku Ruxience podaná intravenózní infuzí je následována druhou intravenózní infuzí 1000 mg o dva týdny později.

Nutnost dalších cyklů léčby je třeba zhodnotit za 24 týdnů po předchozím cyklu. Opakovanou léčbu je třeba zahájit tehdy, pokud reziduální aktivita onemocnění přetrvává, v opačném případě je třeba opakování léčby odložit až do návratu aktivity onemocnění.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 16 - 24 týdnů úvodního léčebného cyklu. U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádné známky prospěchu z léčby, je třeba pokračování v léčbě pečlivě zvážit.

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

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

Indukce remise u dospělých

Doporučené dávkování přípravku Ruxience při indukci remise v léčbě u dospělých pacientů s GPA a MPA je 375 mg/m² plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů (celkem 4 infuze).

Udržovací léčba u dospělých

Po indukci remise přípravkem Ruxience má být udržovací léčba u dospělých pacientů s GPA a MPA zahájena nejdříve 16 týdnů po poslední infuzi přípravku Ruxience.

Po indukci remise jinými standardními imunosupresivy má být udržovací léčba přípravkem Ruxience zahájena během 4týdenního období, které následuje po remisi onemocnění.

Přípravek Ruxience má být podáván jako dvě intravenózní infuze 500 mg s odstupem dvou týdnů, a poté jedna intravenózní infuze 500 mg každých 6 měsíců. Pacienti mají dostávat přípravek Ruxience nejméně 24 měsíců po dosažení remise (absence klinických známek a příznaků). U pacientů, kteří mohou mít vyšší riziko relapsu, má být zvážena delší udržovací léčba přípravkem Ruxience, a to až po dobu 5 let.

Pemphigus vulgaris

Pacienti léčení přípravkem Ruxience musí při každé infuzi dostat Kartu pacienta.

Doporučené dávkování přípravku Ruxience v léčbě onemocnění pemphigus vulgaris je 1 000 mg podaných intravenózní infuzí, následovaných s odstupem 2 týdnů druhou intravenózní infuzí v dávce 1 000 mg v kombinaci s postupným vysazováním glukokortikoidů.

Udržovací léčba

Udržovací intravenózní infuze 500 mg má být podána ve 12. a 18. měsíci, a pak v případě potřeby každých 6 měsíců, na základě klinického zhodnocení.

Léčba relapsu

V případě relapsu mohou pacienti dostat intravenózně 1 000 mg. Lékař má zároveň na základě klinického zhodnocení zvážit opětovné nasazení nebo zvýšení dávky glukokortikoidu.

Další infuzi lze podat nejdříve 16 týdnů po předchozí infuzi.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Nehodgkinský lymfom

U pediatrických pacientů ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL má být přípravek Ruxience použit v kombinaci se systémovou chemoterapií v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) (viz tabulky 1 a 2). Přípravek Ruxience se podává intravenózní infuzí v doporučené dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla. Kromě úprav dávkování podle plochy povrchu těla se nevyžadují žádné úpravy dávkování.

Bezpečnost a účinnost léčby rituximabem u pediatrických pacientů ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let v jiných indikacích než u dosud neléčeného pokročilého CD20 pozitivního DLBCL/BL/BAL/BLL nebyla dosud stanovena. U pacientů mladších než 3 roky jsou dostupné pouze omezené údaje. Další informace viz bod 5.1.

Přípravek Ruxience nemá být používán u pediatrických pacientů od narození do < 6 měsíců s CD20 pozitivním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (viz bod 5.1).

Tabulka 1 Dávkování přípravku Ruxience při podání pediatrickým pacientům s nehodgkinským lymfomem

Cyklus	Den léčby	Pokyny k podání
Prefáze (COP)	Bez podání přípravku Ruxience	-
Indukční cyklus 1 (COPDAM1)	Den -2 (odpovídající dni 6 prefáze) 1. infuze přípravku Ruxience	Během 1. indukčního cyklu se prednison podává jako součást chemoterapeutického režimu a má být podán před přípravkem Ruxience.
	Den 1 2. infuze přípravku Ruxience	Přípravek Ruxience se podává 48 hodin po první infuzi přípravku Ruxience.
Indukční cyklus 2 (COPDAM2)	Den -2 3. infuze přípravku Ruxience	Ve 2. indukčním cyklu se při podání přípravku Ruxience nepodává prednison.
	Den 1 4. infuze přípravku Ruxience	Přípravek Ruxience se podává 48 hodin po třetí infuzi přípravku Ruxience.
Konsolidační cyklus 1 (CYM/CYVE)	Den 1 5. infuze přípravku Ruxience	Při podání přípravku Ruxience se nepodává prednison.
Konsolidační cyklus 2 (CYM/CYVE)	Den 1 6. infuze přípravku Ruxience	Při podání přípravku Ruxience se nepodává prednison.
Udržovací cyklus 1 (M1)	Den 25 až 28 konsolidačního cyklu 2 (CYVE) Bez podání přípravku Ruxience	Začíná po normalizaci periferního krevního obrazu po konsolidačním cyklu 2 (CYVE) při hodnotě ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ a počtu krevních destiček $> 100 \times 10^9/l$.
Udržovací cyklus 2 (M2)	Den 28 udržovacího cyklu 1 (M1) Bez podání přípravku Ruxience	-
ANC = absolutní počet neutrofilů; COP = cyklofosfamid, vinkristin, prednison; COPDAM = cyklofosfamid, vinkristin, prednisolon, doxorubicin, methotrexát; CYM = cytarabin (aracytin, Ara-C), methotrexát; CYVE = cytarabin (aracytin, Ara-C), vepesid (VP-16).		

Tabulka 2 Plán léčby pediatrických pacientů s ne Hodgkinským lymfomem: Souběžná chemoterapie s přípravkem Ruxience

Plán léčby	Stadium onemocnění	Pokyny k podání
Skupina B	Stadium III s vysokou hladinou LDH (> N x 2), stadium IV s negativním nálezem v CNS	Prefáze plus 4 cykly: 2 indukční cykly (COPADM) s HDMTX 3 g/m ² a 2 konsolidační cykly (CYM)
Skupina C	Skupina C1: BAL s negativním nálezem v CNS, stadium IV a BAL s pozitivním nálezem v CNS a s negativním nálezem v mozkomíšním moku	Prefáze plus 6 cyklů: 2 indukční cykly (COPADM) s HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolidační cykly (CYVE) a 2 udržovací cykly (M1 a M2)
	Skupina C3: BAL s pozitivním nálezem v mozkomíšním moku, stadium IV s pozitivním nálezem v mozkomíšním moku	
Po sobě jdoucí cykly mají být podány okamžitě po normalizaci krevního obrazu a zotavení pacienta; výjimku tvoří udržovací cykly, které se podávají s 28denním odstupem.		
BAL = Burkittova leukémie (akutní leukémie ze zralých B lymfocytů); CNS = centrální nervový systém; HDMTX = vysokodávkový methotrexát; LDH = laktátdehydrogenáza.		

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Indukce remise

Doporučené dávkování přípravku Ruxience při indukci remise v léčbě u pediatrických pacientů s těžkou, aktivní GPA nebo MPA je 375 mg/m² plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů.

Bezpečnost a účinnost rituximabu u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 2 až < 18 let) v jiných indikacích než těžké, aktivní GPA nebo MPA nebyla dosud stanovena.

Přípravek Ruxience nemá být používán u pediatrických pacientů do 2 let s těžkou, aktivní GPA nebo MPA kvůli možné neadekvátní imunitní odpovědi na dětská očkování vůči běžným očkovatelným dětským chorobám (např. spalničky, příušnice, zarděnky a dětská obrna) (viz bod 5.1).

Starší pacienti

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

Způsob podání

Připravený roztok Ruxience má být podáván ve formě intravenózní infuze samostatnou infuzní hadičkou. Neaplikujte připravený infuzní roztok jako intravenózní injekci nebo bolus.

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

Mírné až středně závažné nežádoucí účinky vznikající v důsledku podávání infuze (viz bod 4.8) obvykle odpovídají na snížení rychlosti infuze. Rychlost infuze může být po úpravě symptomů opět zvýšena.

První infuze

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

Následné infuze

Všechny indikace

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

Pediatrickí pacienti s ne Hodgkinským lymfomem

První infuze

Doporučovaná počáteční rychlost infuze je 0,5 mg/kg/hod (maximálně 50 mg/hod); nedojde-li k hypersenzitivním reakcím ani k reakcím souvisejícím s infuzí, lze rychlost každých 30 minut zvýšit o 0,5 mg/kg/hod až na maximální rychlost 400 mg/hod.

Následující infuze

Následující infuze přípravku Ruxience lze podávat s počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod (maximálně 50 mg/hod); rychlost lze každých 30 minut zvýšit o 1 mg/kg/hod až na maximální rychlost 400 mg/hod.

Informace týkající se pouze revmatoidní artritidy

Další možnost následného zrychleného režimu infuze

Pacientům, u kterých se nevyskytly závažné nežádoucí účinky související s infuzí při podání první nebo následné infuze v dávce 1000 mg přípravku Ruxience v rámci stanoveného plánu podávání, mohou být druhá a další následné infuze podány ve zrychleném režimu při použití stejné koncentrace jako u předchozích infuzí (4 mg/ml v objemu 250 ml). Počáteční rychlost infuze je 250 mg/hod prvních 30 minut a pak 600 mg/hod následujících 90 minut. Pokud je zrychlený režim infuze dobře snášen, tento režim infuze může být použit při podání následujících infuzí.

Pacientům, kteří mají klinicky významné kardiovaskulární onemocnění, včetně arytmie, nebo kteří prodělali závažné reakce na infuzi jakékoli dřívější biologické léčby nebo na rituximab, nesmí být zrychlený režim infuze podán.

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace použití u ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

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

Aktivní závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

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

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

Aktivní závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Všem pacientům léčeným přípravkem Ruxience pro revmatoidní artritidu, GPA, MPA nebo pemphigus vulgaris musí být při každé infuzi předána Karta pacienta. Karta pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace pro pacienty týkající se možného zvýšení rizika infekcí, včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

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

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

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

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

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

Nehodgkinské lymfomy a chronická lymfocytární leukémie

Reakce související s infuzí

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

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

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

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

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

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

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

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

Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání rituximabu může objevit hypotenze, má být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv po dobu 12 hodin před infuzí přípravku Ruxience.

Srdeční poruchy

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

Hematologická toxicita

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

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

Infekce

Během léčby rituximabem se mohou objevit závažná infekční onemocnění, včetně onemocnění vedoucích k úmrtí (viz bod 4.8) Přípravek Ruxience nemá být podáván pacientům s aktivním, závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulózu, sepsí a oportunními infekcemi, viz bod 4.3).

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

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

U pacientů s NHL a CLL byly po uvedení rituximabu na trh velmi vzácně hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8). Většina z pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Očkování

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

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

Kožní reakce

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

Pediatrická populace

U pacientů mladších než 3 roky jsou dostupné pouze omezené údaje. Další informace viz bod 5.1.

Revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou (GPA), mikroskopická polyangiitida (MPA) a pemphigus vulgaris

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

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

Reakce související s infuzí

Podání rituximabu je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí (IRR, infusion related reaction), které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů.

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

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

O bezpečnosti rituximabu u pacientů se středně závažným srdečním selháním (třída III dle NYHA) nebo se závažným nekontrolovaným onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů léčených rituximabem, u nichž se současně vyskytovalo preexistující ischemické onemocnění srdce jako angina pectoris, infarkt myokardu a fibrilace či flutter síní, došlo k symptomatickému výskytu tohoto onemocnění. U pacientů s anamnézou srdečního onemocnění a pacientů s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků má proto být před podáním přípravku Ruxience zváženo riziko kardiovaskulárních komplikací způsobených infuzní reakcí a pacienti mají být během podávání infuze pečlivě monitorováni. Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání infuze rituximabu může objevit hypotenze, má být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí přípravku Ruxience.

Reakce související s infuzí byly u pacientů s GPA, MPA a s onemocněním pemphigus vulgaris konzistentní s reakcemi pozorovanými v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh u pacientů s revmatoidní artritidou (viz bod 4.8).

Srdeční poruchy

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

Infekce

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

Pacienti vykazující známky a příznaky infekce po léčbě přípravkem Ruxience mají být okamžitě vyšetřeni a adekvátně léčeni. Před podáním dalšího cyklu léčby přípravkem Ruxience má být u pacientů znovu posouzeno potenciální riziko infekce.

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

Infekce virem hepatitidy B

U pacientů s revmatoidní artritidou, GPA a MPA léčených rituximabem byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, včetně těch, které končily úmrtím.

U všech pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Ruxience proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření statusu HBsAg a statusu HBcAb. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být léčeni rituximabem. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď HBsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření ke specialistovi na jaterní onemocnění, v průběhu léčby mají být tito pacienti pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

Pozdní neutropenie

Je třeba vyšetření počtu neutrofilů v krvi před každým cyklem léčby přípravkem Ruxience a pravidelně až po dobu 6 měsíců po ukončení léčby a při známkách nebo příznacích infekce (viz bod 4.8).

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). V případě výskytu takového příhody, s podezřením na souvislost s podáním přípravku Ruxience, má být léčba trvale přerušena.

Očkování

Lékaři mají před zahájením léčby přípravkem Ruxience posoudit stav očkování pacienta, a je-li to možné, pacienti by si měli doplnit všechna chybějící očkování podle stávajících očkovačích doporučení. Očkování má být dokončeno nejméně 4 týdny před prvním podáním přípravku Ruxience.

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

Pacienti léčení přípravkem Ruxience mohou podstoupit očkování neživými vakcínami; účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. V randomizované studii měli pacienti s

revmatoidní artritidou léčení rituximabem a methotrexátem ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem srovnatelnou odpověď na přeočkování tetanem (39 % vs. 42 %), nižší četnost odpovědí na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu (43 % vs. 82 % na alespoň 2 sérotypy pneumokokových protilátek) a očkování antigenem KLH (47 % vs. 93 %) pokud byly podávány 6 měsíců po léčbě rituximabem. Pokud je potřeba během léčby rituximabem provést očkování neživou vakcínou, toto očkování má být dokončeno alespoň 4 týdny před dalším cyklem léčby rituximabem.

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

Současné/následné užívání jiných DMARD u pacientů s revmatoidní artritidou

Současné užívání přípravku Ruxience a antirevmatických terapií jiných, než jsou ty uvedené pod indikací revmatoidní artritida, se nedoporučuje.

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

Maligní onemocnění

Imunomodulační látky mohou zvyšovat riziko vzniku malignit. Dostupné údaje ale nenasvědčují zvýšení rizika vzniku malignit u rituximabu používaného v autoimunitních indikacích kromě rizika vzniku malignit, které již souvisí se základním autoimunitním stavem.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

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

Dvěstě osmdesát tři pacientů s revmatoidní artritidou dostávalo po léčbě rituximabem následnou léčbu DMARD. U těchto pacientů byl výskyt klinicky významných infekcí během léčby rituximabem 6,01 na 100 paciento-roků ve srovnání s 4,97 na 100 paciento-roků během léčby biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

Je známo, že imunoglobuliny IgG přecházejí placentární bariérou.

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

Kojení

Omezené údaje o vylučování rituximabu do mateřského mléka nasvědčují velmi nízkým koncentracím rituximabu v mléce (relativní dávka pro kojence méně než 0,4 %). Několik případů následného sledování kojeneckých dětí popisují normální růst a vývoj až do 2 let. Protože ale tyto údaje jsou omezené a dlouhodobé výsledky kojeneckých dětí zůstávají neznámé, kojení se během léčby rituximabem a optimálně po dobu 6 měsíců po léčbě rituximabem nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky rituximabu na reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti u ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie u dospělých pacientů

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil rituximabu je u ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie založen na údajích pacientů z klinických studií a postmarketingového pozorování. Tito pacienti byli léčeni buď rituximabem v monoterapii (jako indukční léčbou nebo udržovací léčbou po indukční léčbě), nebo v kombinaci s chemoterapií.

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

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

Nejčastěji hlášenými nebo pozorovanými závažnými nežádoucími účinky byly:

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

- Kardiovaskulární události, viz bod 4.4.

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků léčivého přípravku (NÚ), které byly hlášeny v souvislosti s podáním samotného rituximabu nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou shrnuty v tabulce 3. Frekvence jsou definovány jako velmi častá ($\geq 1/10$), častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácná ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácná ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Ve všech skupinách frekvencí jsou NÚ prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze v postmarketingových pozorováních a u nichž nelze určit frekvence, jsou uvedeny jako „není známo“.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky na léky zaznamenané v klinických studiích nebo v postmarketingovém pozorování u pacientů s ne Hodgkinským lymfomem léčených rituximabem monoterapií/udržovací léčbou nebo v kombinaci s chemoterapií

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	bakteriální infekce, virové infekce, +bronchitida	sepsa, +pneumonie, +febrilní infekce, +herpes zoster, +respirační infekce, mykotické infekce, infekce neznámého původu, +akutní bronchitida, +sinusitida, hepatitida B ¹		závažná virová infekce ² <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, leukopenie, +febrilní neutropenie +trombocytopenie	anémie, +pancytopenie, +granulocytopenie	koagulační poruchy, přechodná aplastická anémie, hemolytická anémie, lymfadenopatie		přechodný vzestup hladin sérových IgM ³	pozdní neutropenie ³
Poruchy imunitního systému	reakce spojené s infuzí, angioedém	hypersensitivita		anafylaxe	syndrom rozpadu nádoru, syndrom z uvolnění cytokinů ⁴ , sérová nemoc	akutní reverzibilní trombocytopenie související s podáním infuze ⁴
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykemie, pokles tělesné hmotnosti, periferní edém, otok obličeje, vzestup LDH, hypokalcemie				
Psychiatrické poruchy			deprese, nervozita			

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému		parestezie, hypestezie, agitovanost, indomie, vazodilatace, závratě, úzkost	dysguezie		periferní neuropatie, paréza lícního nervu ⁵	kraniální neuropatie, jiné smyslové poruchy ⁵
Poruchy oka		poruchy slzení, konjunktivitida			závažná porucha zraku ⁵	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolest uší				ztráta sluchu ⁵
Srdeční poruchy		⁺ infarkt myokardu ^{4 a 6} , arytmie, ⁺ fibrilace síní, tachykardie, ⁺ srdeční porucha	⁺ levostranné srdeční selhání, ⁺ supraventrikulární tachykardie, ⁺ komorová tachykardie, ⁺ angina pectoris, ⁺ ischemie myokardu, bradykardie	závažné kardiální poruchy ^{4 a 6}	srdeční selhání ^{4 a 6}	
Cévní poruchy		hypertenze, ortostatická hypotenze, hypotenze			vaskulitida (zejména kožní), leukocytoklastická vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus ⁴ , respirační choroby, bolest na hrudi, dyspnoe, zhoršení kašle, rinitida	astma, obliterující bronchiolitida, plicní poruchy, hypoxie	intersticiální plicní onemocnění ⁷	respirační selhání ⁴	plicní infiltrace
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem, bolest břicha, dysfagie, stomatitida, zácpa, dyspepsie, anorexie, podráždění krku	zvětšení objemu břicha		gastrointestinální perforace ⁷	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka, ⁺ alopecie	kopřivka, pocení, noční poty, ⁺ kožní onemocnění			závažné bulózní kožní reakce, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) ⁷	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		hypertonie, myalgie, artralgie, bolesti zad, bolesti krku, bolest				
Poruchy ledvin a močových cest					renální selhání ⁴	

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, zimnice, astenie, bolest hlavy	bolest nádoru, zrudnutí, malátnost, příznaky nachlazení, ⁺ únava, ⁺ třesavka, ⁺ multiorgánové selhání ⁴	bolest v místě infuze			
Vyšetření	pokles hladin IgG					
<p>Pro každý příznak byla frekvence stanovena na základě výskytu reakcí všech stupňů (lehké až závažné) s výjimkou příznaků označených "+", u kterých byla frekvence stanovena na základě závažných reakcí (stupeň ≥ 3 dle obecných kritérií toxicity NCI). Jsou uvedeny pouze nejvyšší frekvence ve studiích.</p> <p>¹ zahrnuje reaktivaci a primární infekce; frekvence je založena na R-FC režimu u relabující/refrakterní CLL</p> <p>² viz též níže uvedený odstavec infekce</p> <p>³ viz též níže uvedený odstavec hematologické nežádoucí reakce</p> <p>⁴ viz též níže uvedený odstavec účinky spojené s podáním infuze. Vzácně byly hlášeny fatální případy.</p> <p>⁵ příznaky kraniální neuropatie. Objevily se v různou dobu nejvýše za několik měsíců po ukončení léčby rituximabem.</p> <p>⁶ pozorováno zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním a/nebo kardiotoxickou chemoterapií a byly většinou spjaty s účinky spojenými s podáním infuze</p> <p>⁷ včetně fatálních případů</p>						

Následující pojmy byly uváděny jako nežádoucí účinky v průběhu klinických studií, jejich incidence však byla ve skupinách pacientů s rituximabem podobná nebo nižší než v kontrolních skupinách: hematotoxicita, neutropenické infekce, infekce močových cest, sensorické poruchy, horečka.

U více než 50 % pacientů v klinických studiích byly hlášeny známky a příznaky, které byly suspektní jako účinky spojené s podáním infuze a byly zejména pozorovány v průběhu první infuze, většinou v první nebo v prvních dvou hodinách. Tyto příznaky byly většinou horečka, zimnice a třesavka. Mezi další příznaky patří zrudnutí, angioedém, bronchospasmus, zvracení, nauzea, kopřivka/vyrážka, únava, bolest hlavy, podráždění krku, rinitida, svědění, bolest, tachykardie, hypertenze, hypotenze, dyspnoe, dyspepsie, astenie a známky syndromu nádorového rozpadu. Závažné účinky spojené s podáním infuze (například bronchospasmus, hypotenze) se vyskytly až u 12 % případů.

Další reakce, které byly v několika případech hlášeny, byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie. S nižší nebo neznámou frekvencí byly hlášeny exacerbace již existujících kardiálních onemocnění, jako jsou angina pectoris nebo městnavé srdeční selhání nebo závažné kardiální poruchy (srdeční selhání, infarkt myokardu, fibrilace síní), edém plic, multiorgánové selhání, syndrom nádorového rozpadu, syndrom uvolnění cytokinů, renální selhání a respirační selhání. Incidence účinků spojených s podáním infuze se významně snížila u následujících infuzí a je <1 % pacientů při osmém cyklu léčby obsahující rituximab.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

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

V randomizovaných studiích byly v ramenech obsahujících rituximab s vyšší frekvencí hlášeny lokalizované kandidové infekce a infekce *virem herpes zoster*. Závažné infekce byly hlášeny u asi 4 % pacientů léčených rituximabem v monoterapii. V průběhu udržovací léčby rituximabem až po dobu dvou let byly pozorovány vyšší frekvence infekcí celkově, včetně infekcí stupně 3 a 4 ve srovnání s obdobím observace. Po dobu dvouletého léčebného období nebyla hlášena žádná kumulativní toxicita z hlediska infekce. Dále byly hlášeny při léčbě rituximabem jiné závažné virové infekce buď nové, reaktivované nebo exacerbované, z nichž některé byly fatální. Většina pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk. Příklady těchto závažných virových infekcí jsou infekce způsobené herpetickými viry (cytomegalovirem, *varicella zoster virem a herpes simplex virem*), JC virem (progresivní multifokální

leukoencefalopatie (PML)) a virem hepatitidy C. V klinických studiích byly rovněž zaznamenány případy fatální PML, které se objevily po progresi onemocnění a jeho opakované léčbě. Byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, z nichž většina byla u pacientů, kteří dostávali rituximab v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií. U pacientů s relabující/refrakterní CLL byla incidence infekce hepatitidy B 3/4. stupně (reaktivace a primární infekce) 2 % u R-FC oproti 0 % u FC. Byla pozorována progresse Kaposiho sarkomu u pacientů vystavených rituximabu, kteří již dříve trpěli Kaposiho sarkomem. Tyto případy se vyskytly u neschválených indikací a většina pacientů byla HIV pozitivní.

Hematologické nežádoucí účinky

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

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

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

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

Respirační systém

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

Neurologické poruchy

V průběhu léčebného období (indukční fáze léčby zahrnující R-CHOP pro maximálně 8 cyklů), čtyři pacienti (2 %) léčení ve skupině R-CHOP všichni s kardiovaskulárními rizikovými faktory, prodělali během prvního léčebného cyklu tromboembolickou cerebrovaskulární příhodu. Ve výskytu dalších tromboembolických příhod nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. Naopak tři pacienti (1,5 %) v rameni CHOP měli cerebrovaskulární příhodu, u všech se objevila v období následného pozorování. U CLL byl celkový výskyt poruch nervového systému stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 4 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 3 %, FC 3%).

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

Gastrointestinální onemocnění

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

Hladiny IgG

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

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Vybrané skupiny pacientů - monoterapie rituximabem

Starší (≥ 65 let)

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

Pacienti s objemným („bulky“) onemocněním

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

Opakovaná léčba

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

Vybrané skupiny pacientů – kombinovaná terapie s rituximabem

Starší (≥ 65 let)

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

Zkušenosti u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL

Shrnutí bezpečnostního profilu

Byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie chemoterapie v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) s rituximabem nebo bez něj u pediatrických pacientů (ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL.

Celkem 309 pediatrických pacientů dostávalo rituximab a bylo zařazeno do populace pro bezpečnostní analýzu. Pediatrickí pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií LMB a rituximabem nebo zařazení do jednoramenné části studie dostali rituximab v dávce 375 mg/m^2 plochy povrchu těla formou celkem šesti intravenózních infuzí (po dvou v každém ze dvou indukčních cyklů a po jedné v každém ze dvou konsolidačních cyklů chemoterapie v režimu LMB).

Bezpečnostní profil rituximabu u pediatrických pacientů (ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL obecně odpovídal z hlediska typu, povahy a závažnosti známému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů s NHL a CLL. Přidání rituximabu k chemoterapii vyústilo ve zvýšené riziko některých příhod včetně infekcí (včetně sepse) ve srovnání se samotnou chemoterapií.

Zkušenosti u revmatoidní artritidy

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou shrnuty v tabulce 4. Frekvence jsou uvedeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

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

Tabulka 4 Souhrn nežádoucích účinků, které byly hlášeny u pacientů s revmatoidní artritidou léčených rituximabem v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů MeDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích, močové infekce	bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea pedis			PML, reaktivace hepatitidy B	závažná virová infekce ¹
Poruchy krve a lymfatického systému		neutropenie ²		pozdní neutropenie ³	reakce podobná sérové nemoci	
Poruchy imunitního systému Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	⁴ reakce související s infuzí (hypertenze, nauzea, vyrážka, pyrexie, pruritus, kopřivka, podráždění hrdla, návaly horka, hypotenze, rinitida, třesavka, tachykardie, únava, orofaryngeální bolest, periferní otok, erytém)		⁴ reakce související s infuzí (generalizovaný otok, bronchospasmus, sípání, otok laryngu, angioneurotický edém, generalizovaný pruritus, anafylaxe, anafylaktoidní reakce)			
Poruchy metabolismu a výživy		hypercholesterolemie				
Psychiatrické poruchy		deprese, úzkost				
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	parestezie migréna, závrať, ischias				
Srdeční poruchy				angina pectoris, fibrilace síní, srdeční selhání, infarkt myokardu	flutter síní	
Gastrointestinální poruchy		dyspepsie, průjem, gastroezofageální reflux, ulcerace v ústech, bolest v horní části břicha				
Poruchy kůže a podkožní tkáň		alopecie			toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom ⁶	

Třída orgánových systémů MeDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		artralgie/ muskuloskeletální bolest, artróza, bursitida				
Vyšetření	snížení hladin IgM ⁵	snížení IgG hladin ⁵				
¹ Viz také bod infekce níže ² Kategorie frekvence odvozeny z laboratorních hodnot shromážděných z rutinních laboratorních měření v klinických studiích. ³ Kategorie frekvence odvozeny z údajů po uvedení přípravku na trh. ⁴ Reakce, které se objeví do 24 hodin po infuzi. Viz též reakce související s infuzí uvedené níže. Reakce související s infuzí mohou být následkem hypersenzitivity a/nebo mechanismu účinku. ⁵ Včetně pozorování shromážděných z běžných laboratorních měření. ⁶ Včetně případů končících úmrtím.						

Opakované léčebné cykly

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Nejčastějšími NÚ, které následovaly po podání rituximabu v klinických studiích, byly reakce související s infuzí (IRR) (viz tabulka 4). Mezi 3189 pacienty léčenými rituximabem prodělalo 1135 (36 %) pacientů nejméně jednu IRR, přičemž 733/3189 (23 %) pacientů prodělalo IRR po první infuzi při první expozici rituximabu. Incidence IRR klesala u všech následujících infuzí. V klinických studiích prodělalo těžkou IRR méně než 1 % pacientů (174/3189). V souvislosti s IRR nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné CTC (obecná kritéria toxicity, common toxicity criteria) stupně 4 ani úmrtí. Procento příhod CTC stupně 3 a procento IRR, které vedlo k ukončení léčby, klesalo v průběhu následujících cyklů a od 3. cyklu byly tyto příhody vzácné. Premedikace intravenózními glukokortikoidy významně snížila incidenci a závažnost IRR (viz body 4.2 a 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily úmrtím.

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

Infekce

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

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s RA léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

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

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

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

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

Neurologické příhody

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

Neutropenie

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

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

Případy neutropenie, včetně závažného pozdějšího nástupu a přetrvávající neutropenie, byly vzácně hlášeny po uvedení přípravku na trh, některé z nich byly spojeny s infekcemi končícími úmrtím.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Laboratorní odchylky

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

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

Zkušenosti s granulomatózou s polyangiitidou (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA)

Indukce remise u dospělých (studie 1 GPA/MPA)

Ve studii 1 GPA/MPA bylo 99 dospělých pacientů léčeno za účelem indukce remise GPA a MPA rituximabem (375 mg/m², jednou týdně po dobu 4 týdnů) a glukokortikoidy (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 5 byly všechny nežádoucí reakce, které se objevily s incidencí $\geq 5\%$ ve skupině léčené rituximabem a s vyšší frekvencí než ve srovnávací skupině.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky, které se v 6 měsících vyskytly u $\geq 5\%$ dospělých pacientů léčených rituximabem ve studii 1 GPA/MPA (Rituximab n = 99), a to s vyšší frekvencí než u srovnávací skupiny nebo se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů MedDRA Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	
Infekce močových cest	7 %
Bronchitida	5 %
Herpes zoster	5 %
Nazofaryngitida	5 %
Závažná virová infekce ¹	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	
Trombocytopenie	7 %
Poruchy imunitního systému	
Sydrom uvolňování cytokinů	5 %
Poruchy metabolismu a výživy	
Hyperkalemie	5 %
Psychiatrické poruchy	
Insomnie	14 %
Poruchy nervového systému	
Závrať	10 %
Tremor	10 %
Cévní poruchy	
Hypertenze	12 %
Zrudnutí	5 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	12 %
Dyspnoe	11 %
Epistaxe	11 %
Nazální kongesce	6 %
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	18 %
Dyspepsie	6 %
Zácpa	5 %
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Akné	7 %
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Svalové spazmy	18 %
Artralgie	15 %
Bolest zad	10 %
Svalová slabost	5 %
Muskuloskeletální bolest	5 %
Bolest končetin	5 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Periferní edém	16 %
Vyšetření	
Snížené množství hemoglobinu	6 %

¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh. Viz také bod infekce níže

Udržovací léčba u dospělých (studie 2 GPA/MPA)

Ve studii 2 GPA/MPA bylo celkem 57 dospělých pacientů s těžkou aktivní GPA a MPA léčeno rituximabem k udržení remise (viz bod 5.1).

Tabulka 6 Nežádoucí účinky, které se vyskytly u ≥ 5 % dospělých pacientů léčených rituximabem ve studii 2 GPA/MPA (Rituximab n = 57), a to s vyšší frekvencí než u srovnávací skupiny nebo se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů MedDRA Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	
Bronchitida	14 %
Rinitida	5 %
Závažná virová infekce ¹	není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Dyspnoe	9 %
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	7 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Horečka	9 %
Chřipku připomínající onemocnění	5 %
Periferní edém	5 %
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Reakce související s infuzí ²	12 %
¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh. Viz také bod infekce níže.	
² Údaje o reakcích souvisejících s infuzí jsou uvedeny v části popisující vybrané nežádoucí účinky.	

Celkový bezpečnostní profil odpovídal dobře zavedenému bezpečnostnímu profilu rituximabu v registrovaných autoimunitních indikacích včetně GPA/MPA. Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby se vyskytly celkem u 4 % pacientů v ramenu s rituximabem. Nežádoucí příhody v ramenu s rituximabem byly většinou mírně nebo středně závažné. U žádného pacienta v ramenu s rituximabem nedošlo k fatální nežádoucí příhodě.

Nejčastějšími hlášenými příhodami považovanými za nežádoucí účinky byly reakce související s infuzí a infekce.

Dlouhodobé následné sledování (studie 3 GPA/MPA)

V dlouhodobé observační studii bezpečnosti bylo 97 pacientů s GPA/MPA léčeno rituximabem (v průměru 8 infuzí [rozmezí od 1 do 28]) až po dobu 4 let na základě standardní praxe a úsudku lékaře. Celkový bezpečnostní profil odpovídal dobře zavedenému bezpečnostnímu profilu rituximabu v indikacích RA a GPA/MPA a nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

Pediatrická populace

Byla provedena otevřená studie s jedním ramenem s 25 pediatrickými pacienty s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Celkové studijní období zahrnovalo 6měsíční fázi indukce remise s nejméně 18měsíčním následným sledováním až do celkem 4,5 let. Během fáze následného sledování byl rituximab podáván podle úsudku zkoušejícího lékaře (dodatečnou léčbu rituximabem absolvovalo 17 z 25 pacientů). Byla povolena souběžná léčba jiným imunosupresivním přípravkem (viz bod 5.1).

Za nežádoucí účinky byly považovány nežádoucí příhody s incidencí ≥ 10 %. Patřily k nim: infekce (17 [68 %] pacientů ve fázi indukce remise; 23 [92 %] pacientů v celkovém studijním období), reakce na infuzi (15 [60 %] pacientů ve fázi indukce remise; 17 [68 %] pacientů v celkovém studijním období) a nauzea (4 [16 %] pacienti ve fázi indukce remise; 5 [20 %] pacientů v celkovém studijním období).

Bezpečnostní profil rituximabu byl během celkového studijního období konzistentní s profilem hlášeným během fáze indukce remise.

Bezpečnostní profil rituximabu u pediatrických pacientů s GPA nebo MPA odpovídal typem, povahou a závažností známému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů ve schválených autoimunitních indikacích včetně GPA nebo MPA u dospělých.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Ve studii 1 GPA/MPA (studie indukce remise u dospělých pacientů) byly reakce související s infuzí definovány jako jakýkoli nežádoucí účinek, který se objevil v průběhu 24 hodin po podání infuze a který byl zkoušejícím považován za nežádoucí účinek související s infuzí u populace hodnocené z důvodu bezpečnosti. Rituximabem bylo léčeno 99 pacientů a 12 (12 %) z nich zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek související s infuzí. Všechny nežádoucí účinky související s infuzí byly stupně 1 nebo 2 podle CTC. Nejčastější nežádoucí účinky související s infuzí zahrnovaly syndrom uvolňování cytokinů, návaly horka, podráždění v krku a tremor. Rituximab byl podáván v kombinaci s intravenózně podávanými glukokortikoidy, které mohou incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižovat.

Ve studii 2 GPA/MPA (studie udržovací léčby dospělých pacientů) se u 7 z 57 (12 %) pacientů v ramenu s rituximabem vyskytla nejméně jedna reakce související s infuzí. Incidence příznaků reakce související s infuzí byla nejvyšší během první infuze nebo po ní (9 %) a s následnými infuzemi klesala (< 4 %). Veškeré příznaky reakce na infuzi byly mírně nebo středně závažné a většina z nich patřila do tříd systémových orgánů „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ a „Poruchy kůže a podkožní tkáně“.

V klinickém hodnocení pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se hlášené reakce na infuzi vyskytly převážně při první infuzi (8 [32 %] pacientů) a s dalšími infuzemi rituximabu se jejich četnost snižovala (20 % při druhé infuzi, 12 % při třetí infuzi a 8 % při čtvrté infuzi). Nejčastějšími příznaky reakce na infuzi hlášenými během fáze indukce remise byly: bolest hlavy, vyrážka, rýma a horečka (8 % každý z příznaků). Zjištěné příznaky reakce na infuzi se podobaly příznakům známým u dospělých pacientů s GPA nebo MPA léčených rituximabem. Většina reakcí na infuzi byla stupně 1 a stupně 2, dvě reakce na infuze byly nezávažné reakce stupně 3 a nebyly hlášeny žádné reakce na infuzi stupně 4 ani 5. U jednoho pacienta byla hlášena jedna závažná reakce na infuzi stupně 2 (generalizovaný edém, který odezněl s léčbou) (viz bod 4.4).

Infekce

Ve studii 1 GPA/MPA byl celkový výskyt infekce přibližně 237 na 100 pacientoroků (95% interval spolehlivosti 197 - 285) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Infekce byly převážně mírné až středně závažné a byly zastoupeny většinou infekcemi horních cest dýchacích, pásovým oparem a infekcemi močových cest. Výskyt závažných infekcí byl přibližně 25 na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí ve skupině léčené rituximabem byla pneumonie s frekvencí 4 %.

Ve studii 2 GPA/MPA se u 30 z 57 (53 %) pacientů v ramenu s rituximabem vyskytly infekce. Incidence infekcí všech stupňů byla u obou ramen podobná. Infekce byly většinou mírné až středně závažné. Nejčastějšími infekcemi v ramenu s rituximabem byly infekce horních cest dýchacích, gastroenteritida, infekce močových cest a herpes zoster. Incidence závažných infekcí byla u obou ramen podobná (přibližně 12 %). Nejčastější závažnou infekcí ve skupině s rituximabem byla mírná nebo středně těžká bronchitida.

V klinickém hodnocení u pediatrických pacientů s těžkou, aktivní GPA a MPA bylo 91 % hlášených infekcí nezávažných a 90 % bylo mírných až středně těžkých.

Nejčastějšími infekcemi v celkové studijní fázi byly: infekce horních cest dýchacích (48 %), chřipka (24 %), konjunktivitida (20 %), nasofaryngitida (20 %), infekce dolních cest dýchacích (16 %), sinusitida (16 %), virové infekce horních cest dýchacích (16 %), ušní infekce (12 %), gastroenteritida (12 %), faryngitida (12 %), infekce močových cest (12 %). U 7 (28 %) pacientů byly hlášeny závažné infekce, ke kterým patřily: chřipka (2 [8 %] pacienti) a infekce dolních cest dýchacích (2 [8 %] pacienti) jako nejčastěji hlášené příhody.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s GPA/MPA léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Malignity

Ve studii 1 GPA/MPA byla incidence malignit u pacientů léčených rituximabem v klinické studii s GPA a MPA 2,00 na 100 pacientoroků při běžném uzavření dat ze studie (kdy poslední pacient dokončil období následného sledování). Na základě poměrů standardizované incidence se zdá incidence maligních onemocnění podobná incidenci, která byla dříve zaznamenána u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou.

V pediatrickém klinickém hodnocení s následným obdobím až 54 měsíců nebyly hlášeny žádné malignity.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

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

Neurologické příhody

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

Reaktivace hepatitidy B

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

Hypogamaglobulinemie

U dospělých i pediatrických pacientů sGPA a MPA, kteří byli léčeni rituximabem, byla pozorována hypogamaglobulinemie (IgA, IgG nebo IgM pod dolní hranicí normálních hodnot).

Ve studii 1 GPA/MPA mělo ve skupině léčené rituximabem v 6. měsíci 27 %, 58 % resp. 51 % pacientů s původně normálními hladinami imunoglobulinů nízké hladiny IgA, IgG resp. IgM ve srovnání s 25 %, 50 % resp. 46 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem. Celkový výskyt infekcí nebo závažných infekcí u pacientů s nízkou hladinou IgA, IgG nebo IgM nebyl zvýšen.

Ve studii 2 GPA/MPA nebyly během klinického hodnocení zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi oběma léčebnými rameny ani pokles hladin celkového imunoglobulinu, IgG, IgM nebo IgA.

Během celkového studijního období pediatrického klinického hodnocení byla u 3/25 (12 %) pacientů hlášena hypogamaglobulinemie, 18 (72 %) pacientů mělo delší dobu (definovanou jako Ig hladiny nižší než dolní hranice normálních hodnot po dobu alespoň 4 měsíců) nízké hladiny IgG (z toho 15 pacientů mělo zároveň delší dobu nízké hladiny IgM). Tři pacienti byli léčeni intravenózními imunoglobuliny (IVIG). Na základě omezených údajů nemohou být vyvozeny žádné spolehlivé závěry, zda u těchto pacientů dlouhodobě nízké hladiny IgG a IgM vedly ke zvýšenému riziku závažné infekce. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Neutropenie

Ve studii 1 GPA/MPA se u 24 % pacientů ve skupině léčené rituximabem (jeden cyklus) a 23 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem objevila neutropenie stupně 3 nebo vyšší dle CTC.

Neutropenie nebyla spojena s pozorovaným zvýšením závažných infekcí u pacientů léčených rituximabem.

Ve studii 2 GPA/MPA byla incidence neutropenie všech stupňů 0 % u pacientů léčených rituximabem vs. 5 % u pacientů léčených azathioprinem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Zkušenost s léčbou onemocnění pemphigus vulgaris (PV)

Shrnutí bezpečnostního profilu ve studii 1 PV (studie ML22196) a ve studii 2 PV (studie WA29330)

Bezpečnostní profil rituximabu v kombinaci s krátkodobými, nízkodávkovanými glukokortikoidy v léčbě pacientů s onemocněním pemphigus vulgaris hodnotila randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 u pacientů s pemphigem, která zahrnovala 38 pacientů s pemphigus vulgaris (PV) randomizovaných do skupiny s rituximabem (studie 1 PV). Pacienti randomizovaní do skupiny s rituximabem dostali úvodní intravenózní infuzi 1 000 mg v den 1 a druhou intravenózní infuzi 1 000 mg v den 15. Ve 12. a 18. měsíci byly podány udržovací intravenózní infuze 500 mg. Při relapsu mohli pacienti dostat intravenózní infuzi 1 000 mg (viz bod 5.1).

Ve studii 2 PV, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící účinnost a bezpečnost rituximabu ve srovnání s mykofenolát mofetilem (MMF) u pacientů se středně těžkým až těžkým PV vyžadujícím perorální kortikosteroidy, užívalo 67 pacientů s PV rituximab (počáteční dávka 1 000 mg podaná intravenózně v den 1 a druhá dávka 1 000 mg podaná intravenózně v den 15 s opakováním v týdnu 24 a 26) po dobu až 52 týdnů (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil rituximabu v indikaci PV byl konzistentní se zavedeným bezpečnostním profilem v jiných schválených autoimunitních indikacích.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce pro studie 1 a 2 PV

Nežádoucí účinky ze studií 1 a 2 PV jsou uvedené v tabulce 7. Ve studii 1 PV byly nežádoucí účinky definovány jako nežádoucí příhody, které se vyskytly s frekvencí $\geq 5\%$ u pacientů s PV léčených rituximabem, s absolutním rozdílem $\geq 2\%$ v incidenci mezi skupinou s rituximabem a skupinou se standardní dávkou prednisonu do 24. měsíce. Ve studii PV 1 žádní pacienti neukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Ve studii 2 PV byly nežádoucí účinky definovány jako nežádoucí příhody, které se vyskytly s četností $\geq 5\%$ u pacientů s PV v ramenu s rituximabem a byly vyhodnoceny jako související.

Tabulka 7 Nežádoucí účinky u pacientů s pemphigus vulgaris léčených rituximabem ve studii 1 PV (do 24. měsíce) a ve studii 2 PV (do 52. týdne) nebo které se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích	herpetická infekce, herpes zoster, orální herpes, konjunktivitida, nazofaringitida, orální kandidóza, infekce močových cest	závažná virová infekce ¹
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		kožní papilom	
Psychiatrické poruchy	perzistentní depresivní porucha	deprese, podrážděnost	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať	
Srdeční poruchy		tachykardie	
Gastrointestinální poruchy		bolest v epigastriu	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	alopecie	svědění, kopřivka, porucha kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		muskuloskeletální bolest, bolest kloubů, bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, astenie, horečka	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	reakce související s infuzí ²		
¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh. Viz také bod infekce níže. ² Reakce související s infuzí ve studii 1 PV zahrnovaly příznaky zaznamenané při další plánované návštěvě po každé infuzi a nežádoucí příhody, které se vyskytly v den infuze nebo do jednoho dne od infuze. Nejčastější příznaky reakce související s infuzí/preferované termíny ve studii 1 PV zahrnovaly bolesti hlavy, zimnici, vysoký krevní tlak, nauzeu, astenii a bolest. Nejčastějšími příznaky reakce související s infuzí/preferovanými termíny ve studii 2 PV byly dyspnoe, erytém, hyperhidróza, návaly horka, hypotenze/nízký krevní tlak a vyrážka/pruritická vyrážka.			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly ve studii 1 PV časté (58 %). Téměř všechny reakce související s infuzí byly mírné až středně závažné. Zastoupení pacientů s reakcí související s infuzí bylo 29 % (11) pacientů po první infuzi, 40 % (15) pacientů po druhé infuzi, 13 % (5) pacientů po třetí infuzi a 10 % (4) pacientů po čtvrté infuzi. Žádní pacienti neukončili léčbu kvůli reakcím souvisejícím s infuzí. Druhy a závažnost příznaků reakcí související s infuzí byly podobné druhům a závažnosti příznaků zjištěných u pacientů s RA a GPA/MPA.

Ve studii 2 PV se reakce související s infuzí vyskytovaly především při první infuzi a s následujícími infuzemi četnost reakcí souvisejících s infuzí klesala: při první infuzi se reakce související s infuzí vyskytly u 17,9 % pacientů, při druhé u 4,5 %, při třetí u 3 % a při čtvrté u 3 %. Reakce související s infuzí stupně 1 nebo 2 se vyskytly u 11/15 pacientů s nejméně jednou reakcí. Reakce související s infuzí stupně ≥ 3 byly hlášeny u 4/15 pacientů a vedly k ukončení léčby rituximabem; u tří z těchto čtyř pacientů se jednalo o závažné (život ohrožující) reakce. Závažné reakce související s infuzí se vyskytly při první (2 pacienti) či druhé (1 pacient) infuzi a byly vyřešeny symptomatickou léčbou.

Infekce

Ve studii 1 PV se infekce v souvislosti s léčbou vyskytly u 14 pacientů (37 %) ve skupině s rituximabem ve srovnání s 15 pacienty (42 %) ve skupině se standardní dávkou prednisonu. Nejčastějšími infekcemi ve skupině s rituximabem byly infekce způsobené *herpes simplex virem a varicella-zoster virem*, bronchitida, infekce močových cest, mykóza a konjunktivitida. U 3 pacientů (8 %) ve skupině s rituximabem se vyskytlo celkem 5 závažných infekcí (pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii*, trombóza vyvolaná infekcí, zánět meziobratlové ploténky, plicní infekce, stafylokoková sepe) a u 1 pacienta (3 %) ve skupině se standardní dávkou prednisonu se vyskytla jedna závažná infekce (pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii*).

Ve studii 2 PV se infekce vyskytly u 42 pacientů (62,7 %) v ramenu s rituximabem. Nejčastějšími infekcemi ve skupině s rituximabem a byly infekce horních cest dýchacích, zánět nosohltanu, orální kandidóza a infekce močových cest. Závažné infekce se vyskytly u 6 pacientů (9 %) v ramenu s rituximabem.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s PV léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Laboratorní odchylky

Ve studii 2 PV docházelo v ramenu s rituximabem po infuzi velmi často k přechodnému poklesu počtu lymfocytů vyvolanému úbytkem populací periferních T lymfocytů a k přechodnému poklesu hladiny fosforu. Mělo se za to, že se jednalo o reakci na premedikaci intravenózní infuzí methylprednisolonu.

Ve studii 2 PV byly často zjištěny nízké hladiny IgG a velmi často nízké hladiny IgM; nebylo ale prokázáno zvýšené riziko závažných infekcí po snížení hladin IgG nebo IgM.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

U pacientů, u kterých se vyskytne předávkování, má být okamžitě přerušena infuze a mají být pečlivě sledováni.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FA01

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

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

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

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fc γ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD 20 přítomný na B lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Počet B lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky rituximabu. U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (se střední dobou do znovuobjevení lymfocytů až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s revmatoidní artritidou byla po podání dvou infuzí 1000 mg rituximabu v odstupu 14 dní pozorována bezprostřední deplece B lymfocytů v periferní krvi. Počet B lymfocytů v periferní krvi začal stoupat od 24. týdne a u většiny pacientů bylo pozorováno obnovení populace do 40. týdne, ať byl rituximab podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem. U malého procenta pacientů došlo po poslední dávce rituximabu k prodloužené depleci periferních B-buněk trvající 2 roky nebo déle. U pacientů s GPA nebo MPA se počet periferních B-buněk snížil na < 10 buněk/ μ l po dvoutýdenním podávání infuzí rituximabu 375 mg/m² a na této úrovni zůstal u většiny pacientů po dobu dalších 6 měsíců. U většiny pacientů (81 %) se po 12 měsících prokázaly známky návratu B-buněk s počtem > 10 buněk/ μ l, po 18 měsících se počet zvýšil u 87 % pacientů.

Klinické zkušenosti v léčbě ne Hodgkinových lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Folikulární lymfomy

Monoterapie

Úvodní terapie 4 dávky jednou týdně

V klíčové studii bylo léčeno 166 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízké maligním nebo folikulárním B ne Hodgkinovým lymfomem. Nemocní dostávali dávku 375 mg/m² rituximabu podávaného ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) byl v populaci "intent-to-treat" (ITT) zaznamenán ve 48 % (CI₉₅ 41 % - 56 %) případů, přičemž v 6 % případů se jednalo o odpověď úplnou (CR), v 42 % o odpověď částečnou (PR). Medián doby do progresu onemocnění (TTP) byl u pacientů s léčebnou odpovědí stanoven na 13,0 měsíců. Multivariátní analýza prokázala lepší terapeutickou odpověď u pacientů, jejichž onemocnění bylo řazeno dle IWF (International Working Formulation) do skupiny B, C a D

histologických podtypů v porovnání se skupinou A (58 % vs. 12 %), dále u nemocných jejichž největší zjištělná nádorová léze ve svém největším rozměru měřila < 5 cm v porovnání s těmi, u kterých byl průměr tumoru > 7 cm (53 % vs. 38 %). Na léčbu lépe odpovídala onemocnění v chemosenzitivním než v chemorezistentním relapsu (definovaném jako trvání odpovědi < 3 měsíce) (50 % vs. 22 %). Odpověď na léčbu u nemocných, kteří prodělali autologní transplantaci kostní dřeně (ABMT), nastala v 78 % případů oproti 43 % u pacientů bez ABMT. Odpověď na léčbu rituximabem neovlivňovaly následující faktory: věk, pohlaví, histologický grading, iniciační diagnóza, bulky onemocnění, normální nebo vyšší hodnota LDH či extranodální onemocnění (statisticky hodnoceno Fisherovým exaktním testem). Naopak statisticky signifikantní korelace ($p=0,0186$) byla zjištěna u nemocných s infiltrací kostní dřeně (KD) - léčebná odpověď u pacientů s postižením KD byla zaznamenána ve 40 %, u nemocných bez infiltrace v 59 %. Tato korelace ale nebyla potvrzena v regresní analýze, ze které jako prognosticky významné vycházejí tyto faktory: histologický typ, bcl-2 pozitivita při zahájení léčby, rezistence na poslední chemoterapii a bulky onemocnění.

Úvodní terapie 8 dávek jednou týdně

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

Úvodní terapie, „bulky“ onemocnění, 4 dávky jednou týdně

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

Opakovaná léčba 4 dávky jednou týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo zařazeno 58 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízkomaligním lymfomem nebo folikulárním B-buněčným NHL s prokazatelnou odpovědí na první terapii rituximabem. Dávkování při léčbě relapsu bylo 375 mg/m² povrchu těla, podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Tři pacienti byli zařazeni po aplikaci dvou cyklů rituximabu, byli tedy ve třetím cyklu. Dva pacienti byli zařazeni do studie dvakrát. Celkem tedy bylo hodnoceno 60 opakovaných léčebných cyklů, ORR byla 38 % (CI_{95%} 26 %-51 %; 10 % CR, 28 % PR) s předpokládaným mediánem TTP pro pacienty s léčebnou odpovědí 17,8 měsíce (rozmezí 5,4-26,6). Srovnání s TTP pacientů léčených rituximabem poprvé (TTP 12,4 měsíce) vychází příznivěji pro opakovanou léčbu.

Iniciační léčba v kombinaci s chemoterapií

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

Srovnání celkového přežití mezi léčebnými skupinami ukázalo významný klinický rozdíl: ($p=0,029$; log-rank test stratifikovaný dle center): četnost přežití po 53 měsících byla u pacientů v rameni R-CVP 80,9 %; zatímco u pacientů v rameni CVP to bylo 71,1 %.

Výsledky tří dalších randomizovaných studií, které použily přípravek rituximab v kombinaci s jiným chemoterapeutickým režimem než CVP (CHOP, MCP, CHVP-IFN) také prokázaly významné zlepšení četnosti odpovědí, na čase závislých parametrů, včetně celkového přežití. Klíčové výsledky všech 4 studií jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 Shrnutí klíčových výsledků 4 randomizovaných studií fáze III hodnotících přínos rituximabu s různými chemoterapeutickými režimy u folikulárního lymfomu.

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

EFS – Přežití bez události

TTP – Doba do progresu či úmrtí

PFS – Přežití bez progresu

TTF – Doba do selhání léčby

OS – Přežití v době analýzy

Udržovací terapie

Dosud neléčený folikulární lymfom

V prospektivní, otevřeně, mezinárodní, multicentrické studii fáze III 1193 pacientů s dosud neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem podstoupilo indukční léčbu R-CHOP ($n=881$), R-CVP ($n=268$) nebo R-FCM ($n=44$) dle volby zkoušejícího. Celkem 1078 pacientů odpovědělo na indukční léčbu, 1018 z nich bylo randomizováno k udržovací léčbě rituximabem ($n=505$) nebo ke sledování ($n=513$). Tyto dvě léčebné skupiny byly dobře vyváženy vzhledem k výchozím charakteristikám a rozsahu onemocnění. Udržovací léčba rituximabem spočívala v jedné infuzi rituximabu v dávce 375 mg/m^2 tělesného povrchu, která byla podávána každé 2 měsíce do progresu onemocnění či nejdéle po dobu 2 let.

Byla provedena předem specifikovaná primární analýza s mediánem doby sledování 25 měsíců od randomizace, udržovací léčba rituximabem vedla ve srovnání se samotným sledováním u dosud neléčených pacientů s folikulárním lymfomem ke klinicky důležitému a statisticky významnému

zlepšení v primárním cílovém parametru účinnosti, kterým bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím (tabulka 9).

Významný přínos udržovací léčby rituximabem byl zaznamenán také u sekundárních cílových parametrů studie, kterými byly přežití bez příhody (EFS), doba do další protilymfomové léčby (TNLT), doba do další chemoterapie (TNCT) a celkový výskyt odpovědí (ORR) v době primární analýzy (tabulka 9).

Data z prodloužené doby sledování pacientů ve studii (medián sledování 9 let) potvrdila dlouhodobý přínos udržovací léčby rituximabem z hlediska PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabulka 9).

Tabulka 9 Přehled účinnosti rituximabu vs. sledování v době primární analýzy dle protokolu a po uplynutí mediánu sledování 9 let (závěrečná analýza)

	Primární analýza (medián sledování: 25 měsíců)		Závěrečná analýza (medián sledování: 9,0 let)	
	Sledování n=513	Rituximab n=505	Sledování n=513	Rituximab n=505
Primární parametr účinnosti				
Přežití bez progresu (medián)	NR	NR	4,06 roky	10,49 let
log-rank p hodnota	<0,0001		<0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
snížení rizika	50 %		39 %	
Sekundární parametr účinnosti				
Celkové přežití (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p hodnota	0,7246		0,7948	
poměr rizik (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
snížení rizika	11 %		-6%	
Přežití bez příhody (medián)	38 měsíců	NR	4,04 roky	9,25 let
log-rank p hodnota	<0,0001		<0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
snížení rizika	46 %		36 %	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 let	NR
log-rank p hodnota	0,0003		<0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
snížení rizika	39 %		34 %	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 let	NR
log-rank p hodnota	0,0011		0,0004	
poměr rizik (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
snížení rizika	40 %		39 %	
Celkový výskyt odpovědí *	55 %	74 %	61 %	79 %
p hodnota chi-kvadrát testu	<0,0001		<0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Četnost kompletních remisí (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	67 %
p hodnota chi-kvadrát testu	<0,0001		<0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*Na konci udržovací léčby/sledování; výsledky konečné analýzy s mediánem doby sledování 73 měsíců
NR: nebylo možno dosáhnout v době klinické uzávěrky; TNCT: doba do další chemoterapie; TNLT: doba do další protilymfomové léčby.

Udržovací léčba rituximabem poskytla konzistentní přínos pro všechny předdefinované hodnocené podskupiny: pohlaví (muži, ženy), věk (do 60 let, nad 60 let včetně), hodnota FLIPI (≤ 1 , 2 nebo ≥ 3), indukční léčba (R-CHOP, R-CVP nebo R-FCM) a bez ohledu na kvalitu léčebné odpovědi na indukční léčbu (CR, CRu nebo PR). Exploratorní analýzy prospěchu udržovací léčby prokázaly méně výrazný účinek u starších pacientů (> 70 let), hodnocený vzorek však byl malý.

Relabující/refrakterní folikulární lymfom

V prospektivní, otevřené, mezinárodní, multicentrické klinické studii fáze III bylo v prvním kroku indukční terapie randomizováno 465 pacientů s relabující/refrakterním folikulárním lymfomem do skupiny podstupující CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) nebo do skupiny léčené rituximabem plus CHOP (R-CHOP, n=234). Dvě léčebné skupiny byly vyvážené z hlediska vstupních charakteristik a stavu onemocnění. Celkem 334 pacientů, kteří po indukční terapii dosáhli kompletní nebo částečné remise, bylo randomizováno v druhém kroku do skupiny s udržovací terapií rituximabem (n=167) nebo do skupiny podstupující pouze observaci (n=167). Udržovací léčba rituximabem spočívala v aplikaci jedné infuze rituximabu v dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla, která byla podávána jedenkrát za 3 měsíce až do doby progresu choroby nebo nejvýše po dobu dvou let.

Závěrečná analýza účinnosti zahrnovala všechny pacienty, kteří byli randomizováni v obou částech studie. Po době observace, která byla u pacientů randomizovaných do indukční fáze s mediánem 31 měsíců, se stav pacientů s relabující/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří podstoupili terapii R-CHOP v porovnání s CHOP, signifikantně zlepšil (viz tabulka 10).

Tabulka 10 Indukční fáze: přehled výsledků účinnosti CHOP vs. R-CHOP (medián doby sledování 31 měsíců)

	CHOP	R-CHOP	Hodnota p	Snížení rizika¹⁾
Primární účinnost				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Odhady vypočítány na základě poměrů rizik

²⁾ Poslední protinádorová odpověď stanovena zkoušejícím. "Primární" statistické testy pro "odpověď" byly vyjádřeny jako trend testu CR versus PR versus nulová odpověď (p < 0,0001)

Vysvětlivky: NA: nedostupná data; ORR: celkový výskyt odpovědi; CR: kompletní odpověď; PR: částečná odpověď

U pacientů randomizovaných do udržovací fáze klinické studie byl medián doby observace 28 měsíců od randomizace. Udržovací léčba rituximabem vedla ke klinicky relevantnímu a statisticky významnému zlepšení z hlediska primárního cíle, PFS (doba od randomizace do udržovací fáze do relapsu, progresu choroby nebo úmrtí) při srovnání s observační skupinou (bez léčby) (p < 0,0001; log-rank test). Dosažený medián PFS byl 42,2 měsíce ve skupině s udržovací léčbou rituximabem v porovnání s 14,3 měsíce ve skupině bez léčby. Použití regresní analýzy (Coxův model) ukázalo, že v důsledku udržovací léčby rituximabem je riziko progresu nebo úmrtí sníženo o 61 % ve srovnání se skupinou bez léčby (95 % CI; 45 %-72 %). Odhad počtu odpovědí bez progresu vycházející z Kaplan-Meierových křivek po 12 měsících léčby byl 78 % ve skupině s udržovací léčbou rituximabem oproti 57 % ve skupině bez léčby. Analýza celkového přežití potvrdila signifikantní výhodnost udržovací léčby rituximabem oproti observační skupině (p=0,0039 log-rank test). V důsledku udržovací léčby rituximabem bylo riziko úmrtí sníženo o 56 % (95 % CI; 22 %-75 %).

Tabulka 11 Udržovací fáze: přehled výsledků účinnosti ve skupině léčené rituximabem oproti observační skupině (medián doby sledování 28 měsíců)

Parametr účinnosti	Určení mediánu doby (měsíce) k dosažení stanoveného parametru metodou Kaplan-Meier			Snížení rizika
	Observace (N = 167)	Rituximab (N=167)	Log-Rank hodnota p	
Doba přežití bez progresse (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0039	56 %
Doba do nové léčby lymfomu	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Doba přežití bez známek onemocnění ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analýza podskupin PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: nedosaženo; ^a: relevantní pouze u pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi

Výhodnost udržovací léčby rituximabem byla potvrzena ve všech analyzovaných podskupinách bez ohledu na indukční režim (CHOP nebo R-CHOP) nebo kvalitu odpovědi v rámci indukční léčby (CR nebo PR) (viz tabulka 11). V důsledku udržovací léčby rituximabem byl významně prodloužen medián PFS u pacientů odpovídajících na indukční terapii CHOP (medián PFS 37,5 měsíce vs. 11,6 měsíce, $p < 0,0001$), stejně jako u pacientů odpovídajících na indukční léčbu R-CHOP (medián PFS 51,9 měsíce vs. 22,1 měsíce, $p=0,0071$). Přestože se jednalo o malé podskupiny, ukázala se udržovací léčba rituximabem signifikantně výhodnou i z hlediska celkového přežití, a to jak u pacientů odpovídajících na CHOP, tak u pacientů odpovídajících na R-CHOP, ačkoli pro potvrzení tohoto zjištění je zapotřebí delší doba sledování po léčbě.

Difuzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B buněk u dospělých pacientů

Třista devadesát devět dosud neléčených starších pacientů (věk 60 až 80 let) s diagnostikovaným difuzním velkobuněčným B-nehodgkinským lymfomem bylo v rámci randomizované, otevřené studie léčeno osmi cykly standardní chemoterapie CHOP (cyklofosamid 750 mg/m² den 1, doxorubicin 50 mg/m² den 1, vinkristin 1,4 mg/m² den 1 do maximální dávky 2 mg a prednison 40 mg/m²/den podávaný ve dnech 1-5) aplikované v intervalu 3 týdnů po osm cyklů nebo rituximabem 375 mg/m² s chemoterapií CHOP (R-CHOP). Rituximab byl podáván první den každého léčebného cyklu.

Závěrečná analýza účinnosti byla provedena u všech randomizovaných pacientů (197 CHOP, 202 R-CHOP) a medián hodnoty trvání následného sledování byl přibližně 31 měsíců. Obě skupiny byly vyrovnané s ohledem na charakteristiku a pokročilost onemocnění na počátku léčby. Závěrečná analýza potvrdila, že léčebný režim R-CHOP byl spojen s klinicky relevantním a statisticky významným prodloužením přežití bez výskytu nežádoucích příhod (což byl hlavní parametr účinnosti, kde příhodou bylo úmrtí, relaps nebo progresse lymfomu, nebo zahájení nové léčby lymfomu) ($p=0,0001$). Medián doby trvání bezpříznakového období stanovená metodou Kaplan-Meier byl 35

měsíců ve skupině léčené režimem R-CHOP, ve srovnání s 13 měsíci ve skupině léčené režimem CHOP, což představuje snížení rizika o 41 %. Celkové přežití ve 24. měsíci bylo 68,2 % ve skupině léčené R-CHOP ve srovnání s 57,4 % ve skupině léčené režimem CHOP. Následná analýza celkového přežití, provedená po 60 měsících následného sledování, potvrdila větší prospěšnost R-CHOP než CHOP ($p=0,0071$), což představuje snížení rizika o 32 %.

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

Klinické laboratorní nálezy

U 67 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost HAMA (protilátky proti myším antigenům) nebyla zaznamenána žádná odpověď. Z 356 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost protilátek pro léku (ADA) bylo 1,1 % pozitivních (4 pacienti).

Chronická lymfocytární leukemie

Ve dvou otevřených, randomizovaných studiích bylo celkem 817 dosud neléčených pacientů a 552 pacientů s relabující/refrakterní CLL randomizováno k léčbě buď chemoterapií FC (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², dny 1-3) podávané každé 4 týdny v 6 cyklech nebo k léčbě rituximabem v kombinaci s chemoterapií FC (R-FC). Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² během prvního dne prvního cyklu před chemoterapií a v dávce 500 mg/m² v den 1 následných léčebných cyklů. Ze studie s relabující/refrakterní CLL byli vyloučeni pacienti, kteří byli dříve léčeni monoklonálními protilátkami nebo kteří nereagovali (definováno jako selhání dosažení částečné remise na dobu alespoň 6 měsíců) na léčbu fludarabinem nebo jakýmkoliv nukleosidovým analogem. Analýza účinnosti byla provedena u 810 pacientů (403 R-FC, 407 FC) ze studie s první linií léčby (viz tabulka 12a a tabulka 12b) a u 552 pacientů (276 R-FC, 276 FC) ze studie relabující/refrakterní CLL (viz tabulka 13).

Ve studii s první linií léčby při mediánu doby sledování 48,1 měsíce byl medián doby přežití bez progresu ve skupině R-FC 55 měsíců a ve skupině FC 33 měsíce ($p < 0,0001$; log-rank test). Analýza celkového přežití nadále prokazuje významný přínos léčby R-FC oproti samotné chemoterapii FC ($p = 0,0319$; log-rank test) (tabulka 12a). Přínos ve smyslu prodloužení PFS byl konzistentně pozorován ve většině podskupin pacientů analyzovaných na základě vstupního rizika choroby (tj. pro stádia choroby dle Bineta A-C) (tabulka 12b).

Tabulka 12a Léčba chronické lymfocytární leukemie v první linii
Přehled výsledků účinnosti pro kombinaci rituximab plus FC vs. samotné
FC - medián doby sledování 48,1 měsíce

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

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

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

** : týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR

Tabulka 12b První linie léčby chronické lymfocytární leukemie
Poměry rizik pro přežití bez progresse podle stádia dle Bineta (ITT) - medián
doby sledování 48,1 měsíce

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

CI: Interval spolehlivosti

Ve studii s relabující/refrakterní CLL bylo přežití bez progresse (primární cílový parametr) 30,6 měsíců ve skupině R-FC a 20,6 měsíců ve skupině FC (p=0,0002, log-rank test). Prospěch PFS byl pozorován u téměř všech pacientů analyzovaných skupin podle rizika onemocnění na začátku studie. Mírné, ale ne významné zlepšení v celkovém přežití bylo zaznamenáno v rameni R-FC v porovnání s FC.

Tabulka 13 Léčba relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie - shrnutí výsledků účinnosti rituximabu s FC v porovnání s FC samotným (medián doby sledování 25,3 měsíců).

Parametr účinnosti	Odhad mediánu doby do události dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové přežití	51,9	NR	0,2874	17 %
Přežití bez události	19,3	28,7	0,0002	36 %
Léčebná odpověď (CR, nPR, či PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Četnost CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Trvání odpovědi *	27,6	39,6	0,0252	3 1%
Přežití bez známek choroby (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Doba do další léčby	34,2	NR	0,0024	35 %

Analýza léčebné odpovědi a četnosti CR pomocí Chi-kvadrátového testu.

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR; NR: nedosaženo n.a. není použitelné

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

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

Údaje od přibližně 180 pacientů již v minulosti léčených rituximabem prokázaly klinický přínos (včetně CR) a podporují opakovanou léčbu rituximabem.

Pediatrická populace

Byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie chemoterapie v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) (kortikosteroidy, vinkristin, cyklofosfamid, vysokodávkový methotrexát, cytarabin, doxorubicin, etoposid a intratekální trojkombinace [methotrexát/cytarabin/kortikosteroid]) v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem u pediatrických pacientů s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL. Pokročilý je definován jako stadium III se zvýšenou hladinou LDH („B-vysoké“) (LDH > dvojnásobek horní hranice normy pro dospělé [$> N \times 2$]) nebo jakékoliv stadium IV nebo BAL. Pacienti byli randomizováni do skupiny s chemoterapií LMB nebo šesti intravenózními infuzemi rituximabu v dávce 375 mg/m² povrchu těla v kombinaci s chemoterapií LMB (po dvou v každém ze dvou indukčních cyklů a po jedné v každém ze dvou konsolidačních cyklů chemoterapie v režimu LMB). Do analýz účinnosti bylo zahrnuto celkem 328 randomizovaných pacientů, z nichž jeden pacient mladší 3 let dostal rituximab v kombinaci s chemoterapií v režimu LMB.

Výchozí charakteristiky v obou léčebných ramenech - LMB (chemoterapie LMB) a R-LMB (chemoterapie LMB s rituximabem) - byly dobře vyváženy. Medián věku pacientů byl 7 let v ramenu LMB a 8 let v ramenu R-LMB. Přibližně polovina pacientů byla ve skupině B (50,6 % v ramenu LMB a 49,4 % v ramenu R-LMB), 39,6 % bylo ve skupině C1 v obou ramenech a ve skupině C3 bylo 9,8 % pacientů z ramene LMB a 11,0 % z ramene R-LMB. Většina pacientů měla na základě Murphyho klasifikace BL stadia III (45,7 % v ramenu LMB a 43,3 % v ramenu R-LMB) nebo BAL s negativním

nálezem v CNS (21,3 % v ramenu LMB a 24,4 % v ramenu R-LMB). Méně než polovina pacientů (45,1 % v obou ramenech) měla postiženou kostní dřev a většina pacientů (72,6 % v ramenu LMB a 73,2 % v ramenu R-LMB) byla bez postižení CNS. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez příhod (EFS) s definicí příhody jako výskyt progresivního onemocnění, relapsu, druhé malignity, úmrtí z jakékoliv příčiny nebo absence odpovědi s průkazem životaschopných buněk v reziduu po druhém cyklu CYVE podle toho, co nastane dříve. Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS) a úplná remise.

Při předem specifikované interim analýze s mediánem následného sledování přibližně 1 rok bylo zjištěno klinicky relevantní zlepšení primárního cílového parametru EFS s odhadovaným ročním výskytem 94,2 % (95% CI 88,5-97,2 %) v ramenu R-LMB vs. 81,5 % (95% CI 73,0-87,8 %) v ramenu LMB a s HR 0,33 (95% CI 0,14-0,79) upraveným na základě Coxova modelu. Na základě tohoto výsledku byla randomizace na doporučení nezávislé komise pro kontrolu studijních dat (IDMC) zastavena a pacienti v ramenu LMB mohli být převedeni do ramene s rituximabem.

Primární analýzy účinnosti byly provedeny s 328 randomizovanými pacienty s mediánem následného sledování 3,1 roku. Přehled výsledků je uveden v tabulce 14.

Tabulka 14 Přehled výsledků primární analýzy účinnosti (populace ITT)

Analýza	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
EFS	28 příhod	10 příhod
	Jednostranný log-rank test s hodnotou p 0,0006	
	HR upravený na základě Coxova modelu 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
Výskyt EFS po 3 letech	82,3 % (95% CI: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95% CI: 89,1 %; 96,7 %)
OS	20 úmrtí	8 úmrtí
	Jednostranný log-rank test s hodnotou p 0,0061	
	HR upravený na základě Coxova modelu 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
Výskyt OS po 3 letech	87,3 % (95% CI: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95% CI: 90,5 %; 97,5 %)
Výskyt CR	93,6 % (95% CI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95% CI: 88,8 %; 97,2 %)

Zkratky: EFS: přežití bez události, OS: celkové přežití, CR: úplná remise

Primární analýza účinnosti prokázala přínos rituximabu v kombinaci s chemoterapií LMB z hlediska EFS ve srovnání se samotnou chemoterapií LMB; EFS HR 0,32 (90% CI 0,17-0,58) po úpravě pomocí Coxovy regresní analýzy pro národní skupinu, histologii a léčebnou skupinu. Zatímco nebyly pozorovány mezi oběma léčebnými skupinami žádné významné rozdíly v počtech pacientů, kteří dosáhli úplné remise, přínos přidání rituximabu k chemoterapii LMB byl prokázán i pro sekundární cílový parametr OS; OS HR 0,36 (95% CI 0,16-0,81).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s folikulárním lymfomem a chronickou lymfocytární leukémií a v pediatrické populaci od narození do < 6 měsíců s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinické zkušenosti v léčbě revmatoidní artritidy

Bezpečnost a účinnost rituximabu z hlediska zmírnění příznaků a známek revmatoidní artritidy u pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) byla

demonstrována v klíčové randomizované, kontrolované, dvojitě zaslepené, multicentrické studii (studie 1).

Studie 1 hodnotila 517 pacientů, kteří vykazovali nedostatečné odpovědi nebo nesnášenlivost na jednu či více terapií inhibitory TNF. Pacienti, kteří byli vybráni do studií, měli aktivní revmatoidní artritidu, diagnostikovanou v souladu s kritérii Amerického sdružení pro revmatologii (ACR, American College of Rheumatology). Rituximab byl podán ve formě dvou i.v. infuzí s odstupem 15 dnů. Pacienti dostávali 2 x 1000 mg rituximabu i.v. infuzí nebo placebo v kombinaci s MTX. Všichni pacienti dostávali souběžnou léčbu 60 mg perorálního prednisonu ve dnech 2 - 7 a 30 mg ve dnech 8 - 14 po první infuzi. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu odpovědi ACR20. Pacienti byli dále sledováni i po týdnu 24 z hlediska dlouhodobých cílů, což zahrnovalo i radiologické vyšetření po 56 týdnech a 104 týdnech. Během této doby dostalo mezi týdny 24 a 56 rituximab v rámci prodloužené otevřené klinické studie 81 % pacientů ze skupiny léčené původně placebem.

Studie s rituximabem u pacientů s časnou artritidou (pacienti bez předchozí léčby methotrexátem a pacienti s nedostatečnou odpovědí na methotrexát, ale dosud neléčení inhibitory TNF-alfa) splnily své primární cílové parametry. Rituximab není u těchto pacientů indikován, protože údaje o bezpečnosti týkající se dlouhodobé léčby rituximabem nejsou dostatečné, zvláště co se týká rizika rozvoje malignit a PML.

Výsledky z hlediska aktivity onemocnění

Rituximab v kombinaci s methotrexátem významně zvýšil podíl pacientů vykazujících nejméně 20 % zlepšení ACR skóre ve srovnání s pacienty léčenými samotným methotrexátem (viz tabulka 15). Ve všech vývojových studiích byl prospěch léčby u pacientů obdobný nezávisle na věku, pohlaví, ploše povrchu těla, rase, počtu předchozích terapií nebo stavu onemocnění.

Klinicky a statisticky významné zlepšení bylo zaznamenáno také ve všech jednotlivých složkách ACR odpovědi (počet oteklých a bolestivých kloubů, celkové hodnocení pacientem a lékařem, skóre indexu HAQ, hodnocení stupně bolesti a C-reaktivních proteinů (mg/dl)).

Tabulka 15 Klinické výsledky podle primárního cílového parametru účinnosti ve studii 1 (ITT populace)

	Výsledek†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Studie 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR odpověď (dobrá/střední)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Průměrná změna DAS	-0,34	-1,83***

† Výsledek v 24 týdnech

Významný rozdíl v porovnání s placebem + MTX v době hodnocení primárního cílového parametru účinnosti: *** $p \leq 0,0001$

Pacienti léčení rituximabem v kombinaci s methotrexátem měli významně větší snížení skóre aktivity onemocnění (DAS28) než pacienti dostávající pouze methotrexát (tabulka 15). Ve všech studiích bylo dosaženo podobně dobré až střední odpovědi dle kritérií Evropské ligy proti revmatismu (EULAR, European League Against Rheumatism) u významně většího počtu pacientů dostávajících rituximab a methotrexát ve srovnání s pacienty léčenými samotným methotrexátem (viz tabulka 15).

Radiologická odpověď

Strukturální poškození kloubů bylo hodnoceno radiograficky a bylo vyjádřeno jako změna v modifikovaném celkovém skóre dle Sharpa (mTSS, modified Total Sharp Score) a jeho jednotlivých položkách - ve skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbin.

Ve studii 1 prováděné u pacientů s nedostatečnou odpovědí či s nesnášenlivostí jedné či více léčeb inhibitorů TNF, kteří dostávali rituximab v kombinaci s methotrexátem, byla prokázána po 56 týdnech významně menší radiologická progresse než u pacientů, kteří byli zpočátku léčeni samotným methotrexátem. Z pacientů léčených původně samotným methotrexátem jich do týdne 56 81 % podstoupilo léčbu rituximabem buďto jako záchrannou léčbu mezi týdny 16-24 nebo v průběhu prodloužené studie. Větší část pacientů léčená od počátku kombinací rituximabu/MTX také neměla po 56 týdnech progresi erozí (tabulka 16).

Tabulka 16 Radiografické výsledky v 1. roce (mITT populace)

	Placebo+MTX	Rituximab+MTX 2 x 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Průměrná změna od výchozích hodnot:		
Modifikované celkové skóre dle Sharpa	2,30	1,01*
Skóre erozí	1,32	0,60*
Skóre zúžení kloubních štěrbin	0,98	0,41**
Podíl pacientů bez radiografických změn	46 %	53 %, NS
Podíl pacientů bez erozivních změn	52 %	60 %, NS

150 pacientů původně randomizovaných do skupiny s placebem + MTX ve studii 1 dostalo během jednoho roku alespoň jeden cyklus léčby RTX + MTX

* p < 0,05, ** p < 0,001. Vysvětlivky: NS: nevýznamný

Inhibice rychlosti progresse kloubního poškození byla rovněž pozorována dlouhodobě. Radiografická analýza ve 2. roce ve studii 1 prokázala významné snížení progresse strukturálního kloubního poškození u pacientů, kteří dostávali rituximab v kombinaci s methotrexátem v porovnání s methotrexátem samotným, stejně jako významně vyšší podíl pacientů bez progresse kloubního poškození během dvou let.

Fyzické funkce a výsledky z hlediska kvality života

Bylo pozorováno významné snížení indexu HAQ-DI a indexu únavy (FACIT-Fatigue) u pacientů léčených rituximabem ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem. Podíl pacientů léčených rituximabem, který vykazoval minimální klinicky významný rozdíl (MCID, minimal clinically important difference) v HAQ-DI (definovaném jako pokles individuálního celkového skóre o > 0,22), byl rovněž vyšší, než mezi pacienty dostávajícími methotrexát samotný (tabulka 17).

Významné zlepšení kvality života v souvislosti se zdravím bylo rovněž prokázáno významným zlepšením jak ve skóre fyzického zdraví (PHS, physical health score) tak i skóre mentálního zdraví (MHS, mental health score) v dotazníku SF-36. Kromě toho dosáhl MCID v těchto skóre i významně vyšší podíl pacientů (tabulka 17).

Tabulka 17 Výsledky fyzických funkcí a kvality života v týdnu 24 ve studii 1

Výsledky†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Průměrná změna v HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Průměrná změna ve FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Průměrná změna ve SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Průměrná změna ve SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

† Výsledky v týdnu 24

Významný rozdíl ve srovnání s placebem v době hodnocení primárního cílového parametru účinnosti: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$

MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$; MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Účinnost u pacientů séropozitivních na autoprotilátky (RF a/nebo anti-CCP)

Pacienti séropozitivní na revmatoidní faktor (RF) a/nebo anti-CCP (anti-Cyclic Citrullinated Peptide), kteří byli léčeni rituximabem v kombinaci s methotrexátem, vykazovali lepší odpověď v porovnání s pacienty negativními na obě autoprotilátky.

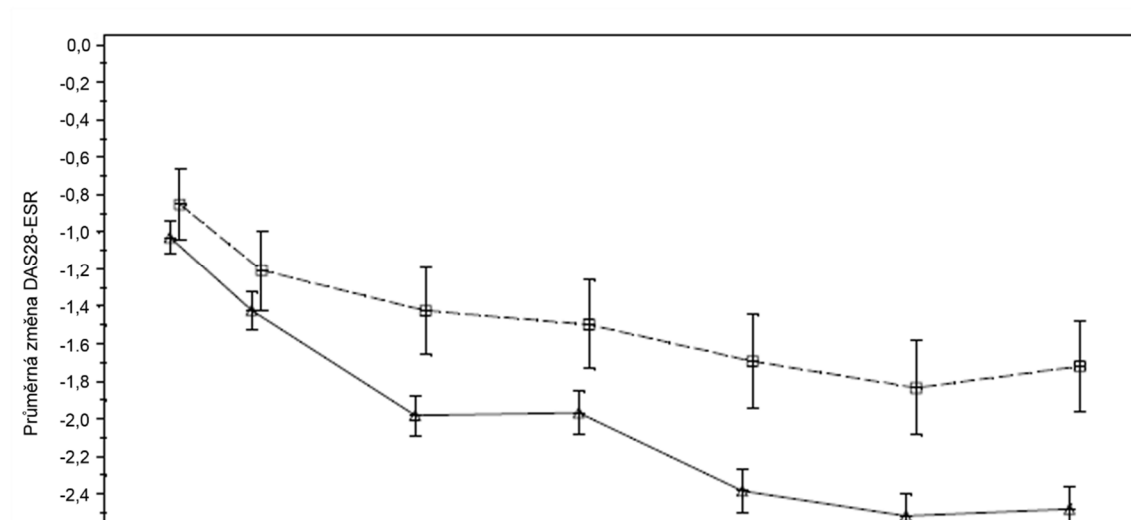
Parametry účinnosti u pacientů léčených rituximabem byly analyzovány na základě stavu autoprotilátek před zahájením léčby. V týdnu 24 měli pacienti, kteří byli séropozitivní na RF a/nebo anti-CCP v úvodu léčby, významně větší šanci, že dosáhnou odpovědi ACR20 a ACR50, v porovnání se séronegativními pacienty ($p=0,0312$ a $p=0,0096$) (tabulka 18). Tyto nálezy byly shodné v týdnu 48, kdy séropozitivita autoprotilátek rovněž významně zvyšovala pravděpodobnost dosažení ACR70. V týdnu 48 byla u séropozitivních pacientů 2-3násobně vyšší pravděpodobnost, že dosáhnou ACR odpovědi, ve srovnání s pacienty séronegativními. U séropozitivních pacientů docházelo rovněž k významně většímu poklesu DAS28-ESR v porovnání se séronegativními pacienty (obrázek 1).

Tabulka 18 Shrnutí účinnosti podle stavu autoprotilátek v úvodu léčby

	Týden 24		Týden 48	
	Séropozitivní (n=514)	Séronegativní (n=106)	Séropozitivní (n=506)	Séronegativní (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
EULAR odpověď (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Průměrná změna DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Hladiny významnosti byly definovány jako * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

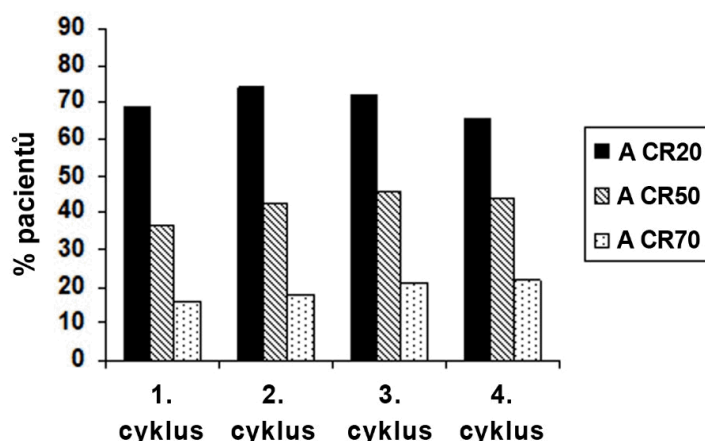
Obrázek 1: Změny DAS28-ESR od výchozích hodnot podle stavu autoprotilátek v úvodu léčby



Dlouhodobá účinnost při opakovaných cyklech léčby

Léčba rituximabem v kombinaci s methotrexátem vedla při opakovaných cyklech léčby k setrvalému zlepšení klinických objektivních i subjektivních příznaků RA, jak vyplývá z ACR, DAS28-ESR a EULAR odpovědí, které jsou průkazné u všech studovaných populací pacientů (obrázek 2). Bylo pozorováno setrvalé zlepšení fyzických funkcí, což naznačuje HAQ-DI skóre a podíl pacientů, kteří dosáhli MCID pro HAQ-DI.

Obrázek 2: ACR odpovědi ve 4 cyklech léčby (24 týdnů po každém cyklu (na pacienta a návštěvu)) u pacientů s nedostatečnou odpovědí na inhibitory TNF (n=146)



Klinické laboratorní nálezy

Celkem 392 z 3095 (12,7 %) pacientů s revmatoidní artritidou v klinických studiích s rituximabem bylo po terapii pozitivně testováno na přítomnost ADA. Tvorba ADA nebyla u většiny pacientů spojena s klinickým zhoršením ani se zvýšeným rizikem reakce na následné infuze. Tvorba ADA může být spojena se zhoršením reakcí na infuzi nebo alergických reakcí, které se objevují po druhé infuzi následného cyklu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s autoimunitní artritidou. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinické zkušenosti u granulomatózy s polyangiitidou (GPA) a mikroskopické polyangiitidy (MPA)

Indukce remise u dospělých

Ve studii 1 GPA/MPA, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící non-inferioritu přípravku bylo zařazeno a léčeno celkem 197 pacientů ve věku 15 let nebo starších se závažnou aktivní GPA (75 %) a MPA (24 %).

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

Primárním výsledkem bylo dosažení úplné remise v 6. měsíci definované jako BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 a vysazení léčby

glukokortikoidy. Předem určená hranice non-inferiority pro rozdíl v léčbě byla 20 %. Studie prokázala non-inferioritu rituximabu vůči cyklofosfamidu u úplné remise v 6. měsíci léčby (tabulka 19).

Účinnost byla pozorována jak u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním, tak i u pacientů s relabujícím onemocněním (tabulka 20).

Tabulka 19 Procento dospělých pacientů, kteří dosáhli úplné remise v 6. měsíci (intent-to-treat populace*)

	Rituximab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Rozdíl v léčbě (Rituximab - Cyklofosfamid)
Výskyt	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1% ^b CI (-3,2 %; 24,3 %) ^a
– CI = interval spolehlivosti – * Nejhorší zaznamenaný případ ^a Non-inferiorita byla prokázána, protože nižší hranice (-3,2 %) byla vyšší než předem stanované hranice non-inferiority (-20 %). ^b 95,1% hladina spolehlivosti odpovídá dalšímu 0,001 alfa k výpočtu průběžné analýzy účinnosti.			

Tabulka 20 Úplná remise v 6. měsíci podle stavu onemocnění

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

Nejhorší zaznamenaný případ je použit u pacientů s chybějícími údaji.

Úplná remise ve 12 a 18 měsících

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

Laboratorní vyšetření

Celkem 23/99 (23 %) pacientů léčených rituximabem ze studie indukce remise bylo ADA pozitivních do 18. měsíce. Žádný z 99 pacientů léčených rituximabem nebyl ADA pozitivní při screeningu. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost ve studii indukce remise.

Udržovací léčba dospělých

V prospektivní, multicentrické, kontrolované, otevřené studii bylo celkem 117 pacientů (88 s GPA, 24 s MPA a 5 s renálně limitovanou ANCA-asociovanou vaskulitidou) v remisi onemocnění randomizováno do ramena s azathioprinem (59 pacientů) nebo do ramena s rituximabem

(58 pacientů). Zařazení pacienti byli ve věku od 21 do 75 let a měli nově diagnostikované či relabující onemocnění v úplné remisi po kombinované léčbě glukokortikoidy a pulzy cyklofosfamidu. Většina pacientů byla ANCA pozitivní při diagnóze nebo během onemocnění a měla histologicky prokázanou nekrotizující vaskulitidu drobných cév s klinickým fenotypem GPA nebo MPA nebo renálně limitovanou ANCA-asociovanou vaskulitidu nebo obojí.

Léčba k indukci remise zahrnovala prednison podávaný intravenózně podle úsudku zkoušejícího lékaře, kterému u některých pacientů předcházely pulzy methylprednisolonu, a pulzy cyklofosfamidu do dosažení remise po 4 až 6 měsících. V té době - a nejvýše do 1 měsíce po posledním pulzu cyklofosfamidu - byli pacienti randomizováni do ramena s rituximabem (dvě intravenózní infuze 500 mg s odstupem dvou týdnů [v den 1 a den 15], a poté jedna intravenózní infuze 500 mg každých 6 měsíců po dobu 18 měsíců) nebo do ramena s azathioprinem (podávaným perorálně v dávce 2 mg/kg/den po dobu 12 měsíců, pak 1,5 mg/kg/den po dobu 6 měsíců, a nakonec 1 mg/kg/den po dobu 4 měsíců (s ukončením léčby po těchto 22 měsících)). Dávka prednisonu byla postupně snižována, a následně byla udržována přibližně na 5 mg denně po dobu nejméně 18 měsíců od randomizace. Postupné snižování dávky prednisonu a rozhodnutí o ukončení léčby prednisonem po 18 měsících záviselo na úsudku zkoušejícího lékaře.

Všichni pacienti byli sledováni do 28. měsíce (10 měsíců, resp. 6 měsíců po poslední infuzi přípravku rituximabu nebo po poslední dávce azathioprinu). U všech pacientů s počtem CD4+ T lymfocytů nižším než 250/mm³ byla požadována profylaxe pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jirovecii*.

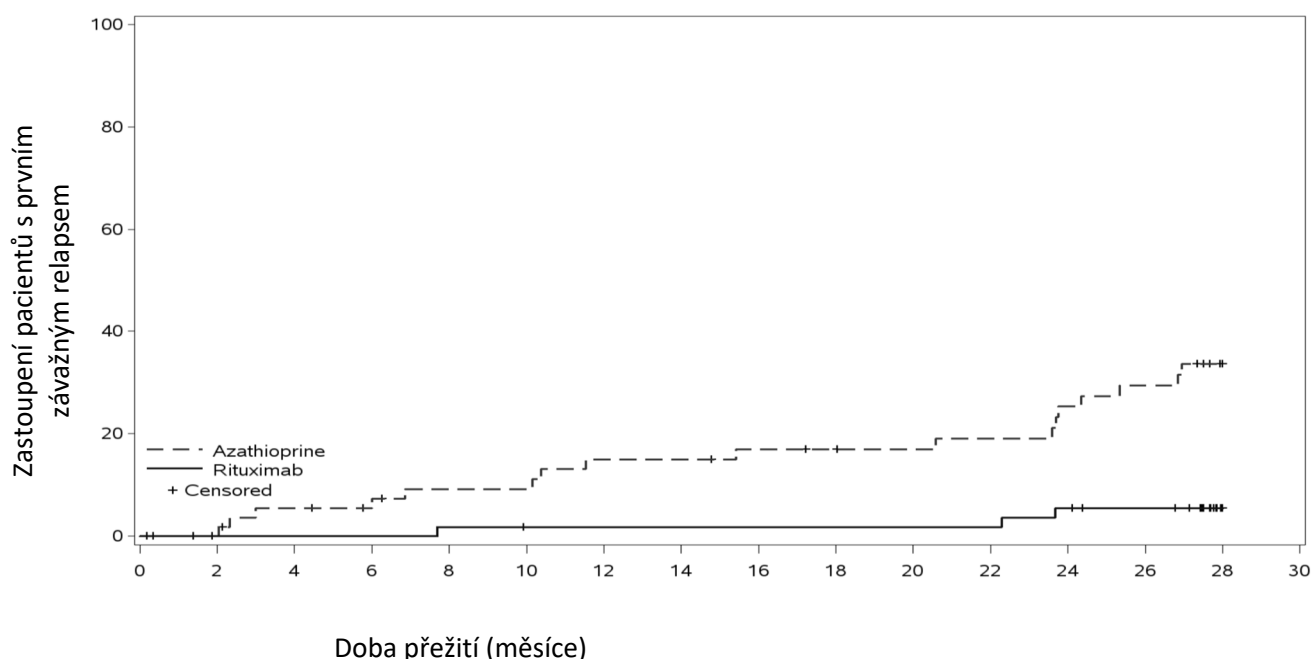
Primárním cílovým parametrem byl výskyt závažných relapsů ve 28. měsíci.

Výsledky

V 28. měsíci se závažný relaps (definovaný jako opakovaný výskyt klinických a/nebo laboratorních projevů vaskulitidy [BVAS > 0], který by mohl vést k orgánovému selhání nebo poškození nebo ohrožení života) vyskytl u 3 pacientů (5 %) ve skupině s rituximabem a u 17 pacientů (29 %) ve skupině s azathioprinem ($p = 0,0007$). Méně závažné relapsy (bez ohrožení života a bez závažného orgánového poškození) se vyskytly u 7 pacientů (12 %) ve skupině s rituximabem a u 8 pacientů (14 %) ve skupině s azathioprinem.

Křivky kumulativní míry výskytu ukázaly, že doba do prvního závažného relapsu byla delší u pacientů s rituximabem od 2. měsíce a byla udržena až do 28. měsíce (obr. 3).

Obrázek 3: Kumulativní míra výskytu prvního závažného relapsu



<i>Počet pacientů se závažným relapsem</i>																
Azathioprin	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	
<i>Počet pacientů s rizikem</i>																
Azathioprin	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	

Poznámka: Pacienti bez příhody byli cenzorováni ve 28. měsíci.

Laboratorní vyšetření

V klinickém hodnocení udržovací léčby se ADA vyskytly celkem u 6 ze 34 (18 %) pacientů léčených rituximabem. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost v klinickém hodnocení udržovací léčby.

Pediatrická populace

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Studie WA25615 (PePRS) byla multicentrická, otevřená, jednoramenná, nekontrolovaná studie s 25 pediatrickými pacienty (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Medián věku hodnocených pacientů byl 14 let (rozpětí 6 - 17 let) a většina (20/25 [80 %]) pacientů byla ženského pohlaví. Při zahájení léčby mělo celkem 19 (76 %) pacientů GPA a 6 (24 %) pacientů mělo MPA. Při zahájení studie mělo 18 (72 %) pacientů nově diagnostikované onemocnění (13 pacientů s GPA a 5 pacientů s MPA) a 7 pacientů mělo relabující onemocnění (6 pacientů s GPA a 1 pacient s MPA).

Design studie zahrnoval počáteční 6měsíční fázi indukce remise s nejméně 18měsíčním následným sledováním až celkem 54 měsíců (4,5 let). Před první intravenózní infuzí rituximabu měli pacienti dostat nejméně 3 dávky intravenózního methylprednisolonu (30 mg/kg/den, maximálně 1 g/den). V klinicky indikovaných případech bylo možné podat další denní dávky (maximálně tři) intravenózního methylprednisolonu. Režim indukce remise zahrnoval čtyři intravenózní infuze jednou týdně rituximabu v dávce 375 mg/m² povrchu těla ve studijní dny 1, 8, 15 a 22 v kombinaci s perorálním prednisolonem nebo prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (max. 60 mg/den) s postupným snižováním na minimální dávku 0,2 mg/kg/den (max. 10 mg/den) v měsíci 6. Po fázi indukce remise mohli pacienti podle úsudku zkoušejícího lékaře dostat další infuze rituximabu v měsíci 6 nebo po měsíci 6 k udržení PVAS remise a ke kontrole aktivity onemocnění (včetně progresse onemocnění nebo relapsu) nebo k dosažení první remise.

Všech 25 pacientů absolvovalo všechny čtyři intravenózní infuze jednou týdně v rámci 6měsíční fáze indukce remise. Celkem 24 ze 25 pacientů absolvovalo nejméně 18měsíční následné sledování.

Studie měla za cíl zhodnotit bezpečnost, farmakokinetické parametry a účinnost rituximabu u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s GPA nebo MPA. Cíle účinnosti ve studii byly výzkumné a byly v zásadě hodnoceny pomocí skóre aktivity pediatrické vaskulitidy (PVAS) (tabulka 21).

Kumulativní dávka glukokortikoidů (intravenózních a perorálních) v měsíci 6:

Dvacet čtyři z 25 pacientů (96 %) ve studii WA25615 dosáhlo snížení perorálních glukokortikoidů na 0,2 mg/kg/den (nebo méně než nebo rovno 10 mg/den, podle toho, co bylo nižší) v měsíci 6 během protokolem definovaném snížení perorálních steroidů.

Byl zjištěn pokles mediánu celkové spotřeby perorálních glukokortikoidů mezi týdnem 1 (medián = 45 mg prednisonu nebo ekvivalentního množství [mezikvartilové rozpětí IQR 35 - 60]) a měsícem 6 (medián = 7,5 mg [IQR 4 - 10]), který byl následně udržen v měsíci 12 (medián = 5 mg [IQR 2 - 10]) a v měsíci 18 (medián = 5 mg [IQR 1 - 5]).

Následná léčba

Během celkového studijního období pacienti dostávali mezi 4 a 28 infuzemi rituximabu (až 4,5 let [53,8 měsíců]). Pacienti dostávali dávku rituximabu až 375 mg/m² x 4 přibližně každých 6 měsíců podle úsudku zkoušejícího lékaře. Celkem 17 z 25 pacientů (68 %) dostalo další léčbu rituximabem v měsíci 6 nebo po měsíci 6 až do obecného ukončení, 14 z těchto 17 pacientů dostalo další léčbu rituximabem mezi měsícem 6 a měsícem 18.

Tabulka 21 Studie WA25615 (PePRS) - remise v měsíci 1, 2, 4, 6, 12 a 18 podle skóre PVAS

Studijní návštěva	Počet pacientů s odpovědí v remisi podle skóre PVAS* (míra odpovědi [%]) n = 25	95% CI ^a
Měsíc 1	0	0,0 %; 13,7 %
Měsíc 2	1 (4,0 %)	0,1 %; 20,4 %
Měsíc 4	5 (20,0 %)	6,8 %; 40,7 %
Měsíc 6	13 (52,0 %)	(31, 3 %; 72,2 %)
Měsíc 12	18 (72,0 %)	(50,6 %; 87,9 %)
Měsíc 18	18 (72,0 %)	(50,6 %; 87,9 %)

* PVAS 0 a snížení dávky glukokortikoidů na 0,2 mg/kg/den (resp. 10 mg/den, podle toho, co je nižší) při přehodnocení.
^aParametry účinnosti jsou výzkumné a nebyly předmětem žádných formálních statistických testů.
Léčba rituximabem (375 mg/m² x 4 infuze) do měsíce 6 byla identická pro všechny pacienty. Následná léčba po měsíci 6 byla na základě úsudku zkoušejícího lékaře.

Laboratorní vyšetření

Celkem u 4/25 (16 %) pacientů se během celkového studijního období vyskytly ADA. Podle omezených údajů nebyl zjištěn žádný trend v nežádoucích účincích hlášených u pacientů pozitivních na ADA.

Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost v klinických hodnoceních s pediatrickými pacienty s GPA nebo MPA.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u pediatrické populace ve věku < 2 let s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Klinická zkušenost s léčbou pemphigus vulgaris

Studie 1 PV (ML22196)

Účinnost a bezpečnost rituximabu v kombinaci s krátkodobou, nízkodávkovanou léčbou glukokortikoidy (prednison) u pacientů s nově diagnostikovaným středně těžkým až těžkým pemphigem (74 pacientů s pemphigus vulgaris [PV] a 16 pacientů s pemphigus foliaceus [PF]) hodnotila randomizovaná, otevřená, kontrolovaná, multicentrická studie. Pacienti byli ve věku od 19 do 79 let a dosud neabsolvovali žádnou léčbu pemphigu. V populaci s PV mělo 5 (13 %) pacientů ve skupině s rituximabem a 3 (8 %) pacientů ve skupině se standardní dávkou prednisonu středně těžké onemocnění a 33 (87 %) pacientů ve skupině s rituximabem a 33 (92 %) pacientů ve skupině se standardní dávkou prednisonu mělo těžké onemocnění podle definice závažnosti onemocnění pomocí Harmanových kritérií.

Pacienti byli stratifikováni podle výchozí závažnosti onemocnění (středně těžké nebo těžké) a randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě rituximabem a nízkodávkovaným prednisonem nebo k léčbě

standardní dávkou prednisonu. Pacienti randomizovaní do skupiny s rituximabem dostali v den 1 úvodní intravenózní infuzi rituximabu 1 000 mg v kombinaci s perorálním prednisonem v dávce 0,5 mg/kg/den postupně snižované během 3 měsíců v případě středně těžkého onemocnění nebo v dávce 1 mg/kg/den postupně snižované během 6 měsíců v případě těžkého onemocnění a v den 15 druhou intravenózní infuzi 1 000 mg. Ve 12. a 18. měsíci byly podány udržovací intravenózní infuze rituximabu 500 mg. Pacienti randomizovaní do skupiny se standardní dávkou prednisonu dostali počáteční dávku perorálního prednisonu 1 mg/kg/den postupně snižovanou během 12 měsíců v případě středně těžkého onemocnění nebo 1,5 mg/kg/den postupně snižovanou během 18 měsíců v případě těžkého onemocnění. Pacienti ve skupině s rituximabem, u kterých došlo k relapsu, mohli dostat dodatečnou infuzi rituximabu 1 000 mg v kombinaci s opakovaně nasazeným prednisonem nebo se zvýšenou dávkou prednisonu. Udržovací infuze a infuze v případě relapsu byly podány nejdříve 16 týdnů po předchozí infuzi.

Primárním cílem studie byla úplná remise (úplná epitelizace a absence nových a/nebo stávajících lézí) ve 24. měsíci bez použití prednisonu po dobu nejméně dvou měsíců (CRoff po dobu ≥ 2 měsíců).

Výsledky studie PV 1

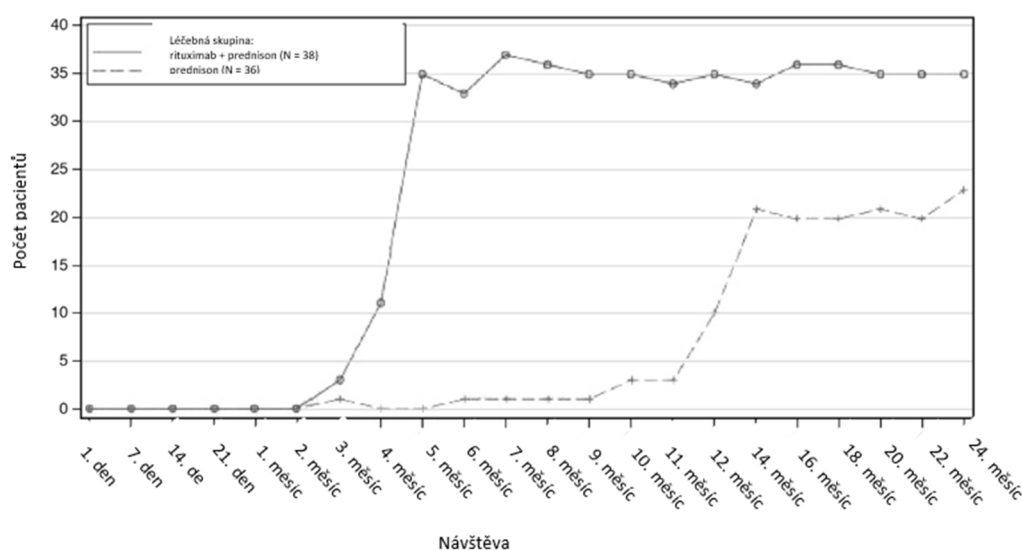
Studie doložila statisticky významné výsledky pro rituximab a nízkodávkovaný prednison ve srovnání se standardní dávkou prednisonu při dosažení CRoff ≥ 2 měsíce ve 24. měsíci u pacientů s PV (viz tabulka 22).

Tabulka 22 Zastoupení pacientů s PV, kteří dosáhli úplné remise bez kortikosteroidů po dobu nejméně 2 měsíců ve 24. měsíci (populace intent-to-treat - PV)

	Rituximab + prednison n = 38	Prednison n = 36	Hodnota p ^a	95% CI ^b
Počet pacientů reagujících na léčbu (výskyt odpovědi [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)
^a Hodnota p je odvozena z Fisherova exaktního testu se střední korekcí p.				
^b 95% interval spolehlivosti je korigovaný Newcombův interval.				

Počet pacientů léčených rituximabem spolu s nízkodávkovaným prednisonem bez léčby prednisonem nebo na minimální terapii (denní dávka prednisonu 10 mg nebo nižší) ve srovnání s pacienty s prednisonem se standardní dávkou během 24 měsíců léčby vykazuje kortikosteroidy šetřící efekt rituximabu (obrázek 4).

Obrázek 4 Počet pacientů bez kortikosteroidů nebo na minimální terapii (≤ 10 mg/den)



Retrospektivní post-hoc laboratorní hodnocení

Celkem 19 ze 34 (56 %) pacientů s PV léčených rituximabem bylo ADA pozitivních do 18. měsíce. Klinický význam vytvoření ADA u pacientů s PV léčených rituximabem je nejasný.

Studie 2 PV (WA29330)

V randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, multicentrické studii s aktivním komparátorem se hodnotila účinnost a bezpečnost rituximabu ve srovnání s mykofenolát mofetilem (MMF) u pacientů se středně těžkým až těžkým PV, kteří při vstupu do studie dostávali perorální prednison v dávce 60 – 120 mg/den nebo ekvivalent (1,0 – 1,5 mg/kg/den) a dávka jim byla snížena na 60 nebo 80 mg/den v den 1. Pacienti měli potvrzenou diagnózu PV v předchozích 24 měsících a prokázané středně těžké až těžké onemocnění (definované jako celkový Pemphigus Disease Area Index, PDAI, skóre aktivity PDAI ≥ 15).

Jedno sto třicet pět pacientů bylo randomizováno do skupiny s rituximabem v dávce 1 000 mg podané v den 1, den 15, v týdnu 24 a týdnu 26 nebo s perorálním MMF v dávce 2 g/den po dobu 52 týdnů v kombinaci s perorálním prednisonem v dávce 60 nebo 80 mg s cílem postupného snížení dávky prednisonu na 0 mg/den do týdne 24.

Studie měla za primární cíl účinnosti zhodnotit účinnost rituximabu v týdnu 52 ve srovnání s MMF při dosažení trvalé úplné remise definované jako zahojení ložisek a absence nových aktivních ložisek (tj. skóre aktivity PDAI = 0) při dávce prednisonu 0 mg/den nebo ekvivalentu a udržení této odpovědi po dobu nejméně 16 po sobě jdoucích týdnů během 52týdenního léčebného období.

Výsledky studie 2 PV

Studie prokázala superioritu rituximabu ve srovnání s MMF v kombinaci s postupně vysazenými perorálními kortikosteroidy při dosažení doby CROff ≥ 16 týdnů v týdnu 52 u pacientů s PV (tabulka 23). Většina pacientů v populaci mITT měla nově diagnostikované onemocnění (74 %) a 26 % pacientů mělo etablované onemocnění (onemocnění trvající ≥ 6 měsíců a předchozí léčba PV).

Tabulka 23 Zastoupení pacientů s PV, kteří dosáhli trvalé úplné remise bez kortikosteroidů po dobu nejméně 16 týdnů v týdnu 52 (modifikovaná populace intent-to-treat)

	Rituximab (N = 62)	MMF (N = 63)	Rozdíl (95% CI)	Hodnota p
Počet pacientů reagujících na léčbu (výskyt odpovědi [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Pacienti s nově diagnostikovaným onemocněním	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Pacienti s etablovaným onemocněním	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		

MMF = mykofenolát mofetil. CI = interval spolehlivosti.
Pacienti s nově diagnostikovaným onemocněním = onemocnění trvající < 6 měsíců nebo žádná předchozí léčba PV.
Pacienti s etablovaným onemocněním = onemocnění trvající ≥ 6 měsíců a předchozí léčba PV.
Hodnota p je stanovena podle Cochran a Mantel-Haenszela.

Analýza všech sekundárních parametrů (včetně kumulativní dávky perorálních kortikosteroidů, celkového počtu relapsů a změny kvality života související se zdravím měřené pomocí dermatologického indexu kvality života, DLQI) ověřila statisticky významné výsledky rituximabu ve srovnání s MMF. Testování sekundárních cílových parametrů bylo kontrolováno z důvodu multiplicity.

Expozice glukokortikoidům

Kumulativní dávka perorálního kortikosteroidu byla významně nižší u pacientů léčených rituximabem. Medián (min, max) kumulativní dávky prednisonu v týdnu 52 byl 2 775 (450, 22 180) mg ve skupině s rituximabem ve srovnání s 4 005 (900, 19 920) mg ve skupině s MMF ($p = 0,0005$).

Relaps onemocnění

Celkový počet relapsů byl významně nižší u pacientů ve skupině s rituximabem ve srovnání s MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) a nejméně jeden relaps mělo méně pacientů (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratorní vyšetření

Celkem 20 ze 63 (31,7 %) pacientů s PV (19 pacientů s PV vyvolaným léčbou a 1 pacient s PV zhoršeným léčbou) léčených rituximabem bylo ADA pozitivních v týdnu 52. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý nežádoucí vliv na bezpečnost ani účinnost ve studii 2 PV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nehodgkinské lymfomy u dospělých pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 298 pacientů s NHL, kteří dostali jednu či více infuzí rituximabu samostatně či v kombinaci s chemoterapií CHOP (použité dávky rituximabu se pohybovaly v rozmezí od 100 do 500 mg/m²), byly hodnoty nespecifické clearance (CL₁), specifické clearance (CL₂) pravděpodobně ovlivněné B buňkami či nádorovou náloží a centrálním distribučním objemem (V₁) odhadnuty v typické populaci na 0,14 l/den; 0,59 l/den a 2,7 l. Medián odhadované střední hodnoty terminálního eliminačního poločasu rituximabu byl 22 dní (rozmezí 6,1 - 52 dní). Vstupní hodnota počtu CD19 pozitivních buněk a velikost měřitelných nádorových ložisek přispěla k jisté variabilitě hodnoty CL₂ pro rituximab u hodnot získaných od 161 pacientů, kteří dostali intravenózní dávku 375 mg/m² ve 4 týdenních dávkách. Pacienti s vyšším počtem CD19 pozitivních buněk nebo nádorových ložisek měli vyšší hodnotu CL₂. Avšak i po korekci hodnot CL₂ pro počet

CD19 pozitivních buněk a velikost nádorových ložisek byla zřejmá interindividuální variabilita. Hodnota V_1 byla ovlivněna hodnotou tělesného povrchu (BSA = body surface area) a terapií CHOP. Tato variabilita hodnoty V_1 (27,1 % a 19,0 %) ovlivněná BSA (1,53 do 2,32 m²) a současnou terapií CHOP byla relativně malá. Věk, pohlaví a stavem tělesné aktivity dle WHO nijak neovlivnily farmakokinetiku rituximabu. Tato analýza naznačuje, že úprava dávky rituximabu by u žádné z testovaných proměnných pravděpodobně nevedla k zásadnímu omezení jeho farmakokinetické variability.

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

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

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

Pediatričtí pacienti s DLBCL/BL/BAL/BLL

V klinickém hodnocení s pediatrickými pacienty s DLBCL/BL/BAL/BLL byla v podskupině 35 pacientů ve věku od 3 let včetně hodnocena farmakokinetika. Farmakokinetika byla srovnatelná u obou věkových skupin (≥ 3 až < 12 let vs. ≥ 12 až < 18 let). Po dvou intravenózních infuzích rituximabu 375 mg/m² v každém ze dvou indukčních cyklů (cyklus 1 a 2), po kterých následovala jedna intravenózní infuze rituximabu 375 mg/m² v každém konsolidačním cyklu (cyklus 3 a 4), byla maximální koncentrace nejvyšší po čtvrté infuzi (cyklus 2) s geometrickým průměrem 347 µg/ml, po kterém se geometrické průměry maximálních koncentrací snižovaly (cyklus 4: 247 µg/ml). Údolní koncentrace zůstávaly v tomto dávkovacím režimu stabilní (geometrické průměry: 41,8 µg/ml (před dávkou v cyklu 2; po 1 cyklu), 67,7 µg/ml (před dávkou v cyklu 3, po 2 cyklech) a 58,5 µg/ml (před dávkou v cyklu 4, po 3 cyklech)). Medián poločasu eliminace u pediatrických pacientů ve věku od 3 let včetně byl 26 dnů.

Farmakokinetická charakteristika rituximabu u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL byla podobná charakteristice zjištěné u dospělých pacientů s NHL.

U věkové skupiny ≥ 6 měsíců až < 3 roky nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje, nicméně populační farmakokinetický předpoklad potvrzuje srovnatelnou systémovou expozici (AUC, C_{trough}) u této věkové skupiny ve srovnání s ≥ 3 roky (tabulka 24). Menší výchozí velikost nádoru je spojená s vyšší expozicí kvůli nižší na čase závislé clearance, nicméně systémové expozice ovlivněné různými velikostmi nádoru zůstávají v rozmezí expozice, která byla účinná a měla přijatelný bezpečnostní profil.

Tabulka 24 Předpokládané farmakokinetické parametry po podání rituximabu u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL

Věková skupina	≥ 6 měsíců až < 3 roky	≥ 3 až < 12 let	≥ 12 až < 18 let
C_{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
AUC ₁₋₄ cykly (µg*den/ml)	13 501 (278 - 31 070)	11 609 (135 - 31 157)	11 467 (110 - 27 066)

Výsledky jsou uvedeny jako medián (min – max); C_{trough} je před podáním další dávky cyklu 4.

Chronická lymfocytární leukemie

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

Revmatoidní artritida

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

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

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

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

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Dospělá populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů od 97 pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou, kteří byli léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m² jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 23 dnů (rozmezí 9-49 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,313 l/den (rozmezí 0,116-0,726 l/den) resp. 4,50 l (rozmezí 2,25-7,39 l). Maximální koncentrace během prvních 180 dní (C_{max}), minimální koncentrace v den 180 (C₁₈₀) a kumulativní plocha pod křivkou po 180 dnech (AUC₁₈₀) byly (medián [rozmezí]) 372,6 (252,3-533,5) µg/ml, 2,1 (0-29,3) µg/ml a 10 302 (3 653-21 874) µg/ml*dní. Farmakokinetické parametry rituximabu u dospělých pacientů s GPA a MPA se zdají podobné parametrům pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou.

Pediatrická populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy 25 dětí (ve věku 6-17 let) s GPA a MPA, které byly léčeny rituximabem v dávce 375 mg/m² jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 22 dnů (rozmezí 11-42 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,221 l/den (rozmezí 0,0996-0,381 l/den) resp. 2,27 l (rozmezí 1,43-3,17 l). Maximální koncentrace během prvních 180 dní (C_{max}), minimální koncentrace v den 180 (C₁₈₀) a kumulativní plocha pod křivkou po 180 dnech (AUC₁₈₀) byly (medián [rozmezí]) 382,8 (270,6-513,6) µg/ml, 0,9 (0-17,7) µg/ml a 9 787 (4 838-20 446) µg/ml*dní. Farmakokinetické parametry rituximabu u pediatrických pacientů s GPA nebo MPA byly podobné farmakokinetickým parametrům rituximabu u dospělých pacientů s GPA nebo MPA po zohlednění vlivu plochy povrchu těla na clearance a distribuční objem.

Pemphigus vulgaris

Farmakokinetické (PK) parametry pro dospělé pacienty s PV užívající rituximab v dávce 1 000 mg ve dnech 1, 15, 168 a 182 jsou shrnuty v tabulce 25.

Tabulka 25 Populační PK pro dospělé pacienty s PV ze studie 2 PV

Parametr	Infuzní cyklus	
	1. cyklus s dávkou 1 000 mg ve dnech 1 a 15 N = 67	2. cyklus s dávkou 1 000 mg ve dnech 168 a 182 N = 67
Konečný poločas (dny) medián (rozpětí)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Clearance (l/den) střední hodnota (rozpětí)	391 (159 – 1 510)	247 (128 – 454)
Centrální distribuční objem (l) střední hodnota (rozpětí)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

PK parametry rituximabu u pacientů s PV byly po prvních dvou dávkách rituximabu (ve dnech 1 a 15, tj. první cyklus) podobné parametrům u pacientů s GPA/MPA a pacientů s RA. Po posledních dvou dávkách (ve dnech 168 a 182, tj. druhý cyklus) se clearance rituximabu snížila, ale centrální distribuční objem se nezměnil.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Standardní testy pro vyšetření mutagenity nebyly prováděny, neboť tyto testy nejsou pro tento typ molekuly relevantní. Dlouhodobé studie na zvířatech, které mají určovat karcinogenní potenciál rituximabu, nebyly provedeny. Nebyly provedeny konkrétní studie stanovující účinky rituximabu na

fertilitu. V obecných studiích toxicity na opicích cynomolgus nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na reprodukční orgány samců či samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát dinatrium-edetátu
Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mezi přípravkem Ruxience a polyvinylchloridovými nebo polyethylenovými vaky nebo infuzními sety nebyla pozorována inkompatibilita.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Naředěný léčivý přípravek

- Po aseptickém naředění v roztoku chloridu sodného
Připravený infuzní roztok přípravku Ruxience v 0,9% roztoku chloridu sodného je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 35 dní při teplotě 2 °C - 8 °C a následně pak po dobu dalších 24 hodin při teplotě ≤ 30 °C.
- Po aseptickém naředění v roztoku glukózy
Připravený infuzní roztok přípravku Ruxience v 5% roztoku glukózy je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a po dobu dalších 24 hodin při teplotě ≤ 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím v zodpovědnosti uživatele a za normálních okolností nemá doba překročit 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud nebyl roztok naředěn za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ruxience 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I, s chlorbutylovou pryžovou zátkou, obsahující 100 mg rituximabu v 10 ml.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Ruxience 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I, s chlorbutylovou pryžovou zátkou, obsahující 500 mg rituximabu v 50 ml.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

K přípravě přípravku Ruxience použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku. Asepticky se natáhne do stříkačky potřebné množství přípravku Ruxience a rozředí se ve sterilním, apyrogenním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v 5% vodném roztoku glukózy. Aby se výsledný roztok dobře promíchal, je nutné jemně obrátit vak vzhůru nohama, aby se nevytvořila pěna. Zvláštní péče musí být věnována aseptickým podmínkám při přípravě roztoku, neboť léčebný přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální nebo bakteriostatické konzervační látky. Léčebný přípravek k parenterálnímu použití má být ještě před aplikací vizuálně zkontrolován z hlediska obsahu pevných částic a změny barvy.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ruxience 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/20/1431/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Neonkologické indikace:

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

Informace o přípravku
Informace pro předepisující lékaře
Informace pro pacienta
Karta pacienta

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

- Nutnost pečlivého sledování v průběhu podání v zařízení, kde jsou prostředky k resuscitaci ihned dostupné
- Před zahájením léčby přípravkem Ruxience je nutné vyšetřit pacienta na přítomnost infekce, imunosuprese, předchozí/současné/nedávno užívané medikace, které by mohla ovlivnit imunitní systém a nedávné nebo plánované očkování
- Nutnost pečlivého monitorování pacienta z důvodu infekce, zvláště pak PML v průběhu a po léčbě přípravkem Ruxience
- Podrobné informace o riziku PML, potřebu včasné diagnózy PML a odpovídajícími prostředky k diagnostice
- Nutnost informovat pacienty o riziku infekcí a PML včetně upozornění na příznaky a nutnost ihned kontaktovat lékaře, jakmile se kterýkoliv z těchto příznaků objeví
- Nutnost poskytnout pacientům při každé infuzi Kartu pacienta

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

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

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

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

Onkologické indikace:

MAH musí zajistit, že všem lékařům, kteří mohou předepisovat přípravek Ruxience, budou poskytnuty následující materiály:

Informace o přípravku
Informace pro předepisující lékaře

Informace pro lékaře týkající se přípravku Ruxience mají obsahovat následující klíčová sdělení:

- informace, že tento přípravek se smí podávat pouze i.v., aby nedocházelo k chybám v cestě podání.

Informace pro lékaře, informace pro pacienta a Karta pro pacienta musí být před distribucí odsouhlaseny národní autoritou.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxience 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 10 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/10 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1431/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ruxience 100 mg sterilní koncentrát

rituximabum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg/10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxience 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 10 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

500 mg/50 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1431/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ruxience 500 mg sterilní koncentrát

rituximabum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

500 mg/50 ml

6. JINÉ

TEXT KARTY PACIENTA S JINÝM NEŽ ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

Karta pacienta s neonkologickým onemocněním léčeného přípravkem Ruxience

Proč jsem dostal(a) tuto kartu?

U tohoto léčivého přípravku se může projevit vyšší náchylnost k infekcím. Tato karta Vám říká:

- Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ruxience užívat
- Jaké jsou příznaky infekce
- Co máte dělat, jestliže se u Vás infekce projeví.

Na zadní straně této karty je také uvedeno Vaše jméno, jméno lékaře a jeho telefonní číslo.

Co mám dělat s touto kartou?

- Tuto kartu mějte vždy u sebe – např. v peněžence.
- Ukažte tuto kartu každému lékaři, zdravotní sestře nebo zubaři, které navštívíte – nejen svému ošetřujícímu specialistovi, který Vám předepisuje přípravek Ruxience.

Noste tuto kartu u sebe po dobu 2 let po poslední dávce přípravku Ruxience. To je z důvodu, že může dojít k projevům nežádoucích účinků i několik měsíců po ukončení léčby.

Kdy nemám užívat přípravek Ruxience?

Nepoužívejte přípravek Ruxience, pokud trpíte závažnou infekcí nebo máte závažné problémy s imunitním systémem.

Upozorněte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte nebo jste v minulosti užíval(a) léky, které by mohly ovlivnit Vaš imunitní systém, včetně chemoterapie.

Jaké jsou příznaky infekce?

Dávejte si pozor na následující možné příznaky infekce:

- Horečka nebo přetrvávající kašel
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Bolest bez poranění
- Celkově se nebudete cítit dobře, apatie.

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

Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem Ruxience.

Co dalšího musím vědět?

Vzácně může přípravek Ruxience způsobit závažnou mozkovou infekci, která se nazývá „progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)“. Ta může vést k úmrtí.

- Znamky PML zahrnují:
 - Zmatenost, ztrátu paměti nebo poruchy myšlení
 - Ztrátu rovnováhy nebo změnu ve způsobu, jak chodíte nebo mluvíte
 - Menší sílu nebo slabost na jedné straně Vašeho těla
 - Rozmazané vidění nebo ztrátu zraku.

V případě, že se u Vás projeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte okamžitě lékaře či zdravotní sestru. Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem Ruxience.

Kde mohu získat více informací?

Více údajů naleznete v příbalové informaci přípravku Ruxience.

Datum zahájení léčby a kontaktní údaje

Datum poslední infuze: _____

Datum první infuze: _____

Jméno pacienta: _____

Jméno lékaře: _____

Kontakt na lékaře: _____

Ujistěte se, že máte s sebou při každé návštěvě lékaře seznam všech ostatních léků, které užíváte.

Pokud máte jakékoli otázky týkající se této karty, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo zdravotní sestry.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ruxience 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Ruxience 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximabum

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Ruxience a k čemu se používá

Co je přípravek Ruxience

Přípravek Ruxience obsahuje léčivou látku „rituximab“. To je zvláštní druh bílkoviny nazývaný „monoklonální protilátka“. Váže se na povrch jednoho typu bílých krvinek nazývaných „B lymfocyty“. Po vazbě na povrch této buňky, rituximab navodí její zánik.

K čemu se přípravek Ruxience používá

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

a) nehodgkinského lymfomu

To je onemocnění lymfatické tkáně (část imunitního systému), která ovlivňuje jeden typ bílých krvinek nazývaných B lymfocyty.

Přípravek Ruxience může být podán u dospělých samostatně nebo s jinými dalšími léky nazývanými „chemoterapeutika“.

U dospělých pacientů, u kterých je léčba účinná, může být přípravek Ruxience používán v udržovací léčbě po dobu 2 let po dokončení úvodní léčby.

U dětí a dospívajících se přípravek Ruxience podává v kombinaci s „chemoterapií“.

b) chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější formou leukemie u dospělých. CLL postihuje zejména lymfocyty, B-buňky, které pocházejí z kostní dřeně a vyvíjejí se v lymfatických uzlinách.

Pacienti s CLL mají příliš mnoho abnormálních lymfocytů, které se hromadí zejména v kostní dřeni a krvi. Růst těchto abnormálních B-lymfocytů je příčinou příznaků, které můžete pociťovat. Přípravek Ruxience v kombinaci s chemoterapií ničí tyto buňky, které jsou postupně odstraňovány z organismu biologickými mechanismy.

c) revmatoidní artritidy

Přípravek Ruxience se používá k léčbě revmatoidní artritidy. Revmatoidní artritida je onemocnění

kloubů. B lymfocyty se podílí na vzniku některých příznaků, které se u Vás projevují. Přípravek Ruxience se používá k léčbě revmatoidní artritidy u pacientů, kteří již podstoupili jinou léčbu, která však přestala být účinná, neúčinkovala dostatečně nebo způsobovala nežádoucí účinky. Přípravek Ruxience se obvykle používá v kombinaci s dalším lékem zvaným methotrexát.

Přípravek Ruxience zpomaluje poškození kloubů, které způsobuje revmatoidní artritida, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

Nejlepší odpověď na léčbu přípravkem Ruxience byla pozorována u pacientů, kteří měli pozitivní krevní testy na revmatoidní faktor (RF) a/nebo protilátky proti bílkovině citrulinu (anti-CCP). Oba testy jsou u pacientů s revmatoidní artritidou běžně pozitivní a pomáhají k potvrzení diagnózy.

d) granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Přípravek Ruxience se používá k léčbě dospělých a dětí ve věku od 2 let s granulomatózou s polyangiitidou (dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou; podává se v kombinaci s kortikosteroidy.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida jsou dvě formy zánětlivého onemocnění krevních cév, které postihuje převážně cévy plic a ledvin, ale může postihnout i cévy jiných orgánů. U těchto onemocnění hrají roli i B lymfocyty.

e) Pemphigus vulgaris

Přípravek Ruxience se používá k léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým onemocněním pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris je autoimunitní onemocnění vedoucí k tvorbě bolestivých puchýřů na kůži a sliznici ústní dutiny, nosu, hrdla a genitálií.

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

Nepoužívejte přípravek Ruxience:

- jestliže jste alergický(á) na rituximab, na jiné proteiny podobného typu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte v současnosti závažnou aktivní infekci
- jestliže máte oslabenou funkci imunitního systému
- jestliže máte závažné srdeční selhání nebo závažné nekontrolované srdeční onemocnění a máte revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemphigus vulgaris.

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

Upozornění a opatření

Je důležité, abyste spolu se svým lékařem zaznamenal(a) název přípravku a číslo šarže svého léku.

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

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

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

Poraďte se také se svým lékařem, jestliže je pravděpodobné, že budete v blízké budoucnosti potřebovat nějaké očkování, včetně očkování před odjezdem do ciziny. Některé očkovací látky nemají být aplikovány současně s přípravkem Ruxience nebo v měsících, kdy se přípravkem Ruxience léčíte. Před léčbou přípravkem Ruxience lékař zkontroluje, zda byste neměl(a) nějaké očkování dostat.

Máte-li revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemphigus vulgaris, informujte lékaře

- jestliže si myslíte, že máte infekční onemocnění, dokonce i v případě lehkého onemocnění, jako je nachlazení. Buňky, které jsou ovlivněny přípravkem Ruxience, pomáhají organismu bojovat s infekcemi, a proto byste během léčby přípravkem Ruxience mohl(a) dostat infekci. Pokud infekcemi trpíte často anebo mají těžký průběh, řekněte to, prosím, rovněž svému lékaři.

Děti a dospívající

Nehodgkinský lymfom

Přípravek Ruxience lze použít k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců včetně s nehodgkinským lymfomem, konkrétně CD20 pozitivním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), Burkittovým lymfomem (BL) / Burkittovou leukémií (akutní leukémie ze zralých B lymfocytů) (BAL) nebo atypickým Burkittovým lymfomem („Burkitt-like“, BLL).

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let.

Granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopická polyangiitida

Přípravek Ruxience lze použít k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 2 let s granulomatózou s polyangiitidou (dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou. Není k dispozici mnoho informací o používání přípravku Ruxience u dětí a dospívajících s jinými onemocněními.

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Ruxience podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Ruxience

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

Konkrétně, informujte svého lékaře:

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

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

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat. Přípravek Ruxience je totiž protilátka, která může procházet placentou a ovlivnit dítě.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte Vy i Váš partner během léčby přípravkem Ruxience a ještě 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční prostředky. Přípravek Ruxience prochází ve velmi malém množství do mateřského mléka. Protože dlouhodobé účinky na kojené děti nejsou známy, z preventivních důvodů se kojení během léčby přípravkem Ruxience a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Ruxience obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ruxience používá

Jak se přípravek používá

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

Vždy na začátku léčby Vám přípravek Ruxience bude podán“ kapačkou“ (nitrožilní infuzí).

Léčivé přípravky podávané před každým podáním přípravku Ruxience

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

Kolik a jak často budete dostávat Vaši léčbu

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

- *Dostáváte-li pouze přípravek Ruxience samotný*
Přípravek Ruxience Vám bude podáván jedenkrát týdně po dobu 4 týdnů. Léčbu přípravkem Ruxience lze opakovat.
- *Dostáváte-li přípravek Ruxience v kombinaci s chemoterapií*
Přípravek Ruxience Vám bude podáván ve stejný den jako chemoterapie. Většinou je podáván každé 3 týdny, celkem 8krát.
- Pokud budete dobře reagovat na léčbu, může Vám být přípravek Ruxience podáván v rámci udržovací léčby každé 2 nebo 3 měsíce po dobu 2 let. V závislosti na tom, jak budete reagovat na tento léčivý přípravek, Váš lékař může toto dávkování změnit.
- Jste-li mladší 18 let, budete dostávat přípravek Ruxience s chemoterapií. Přípravek Ruxience dostanete až 6krát během 3,5 až 5,5 měsíce.

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

Jste-li léčen(a) přípravkem Ruxience v kombinaci s chemoterapií, budete dostávat infuzi s přípravkem Ruxience v den 0 1. cyklu léčby a potom v den 1 každého z celkem 6 cyklů léčby. Jeden cyklus léčby má 28 dní. Chemoterapie má být podávána po infuzi přípravku Ruxience. Lékař rozhodne, zda budete dostávat průvodní podpůrnou léčbu.

c) Pokud jste léčen(a) z důvodu revmatoidní artritidy

Jeden cyklus léčby sestává ze dvou infuzí, které jsou podávány v odstupu alespoň 2 týdnů. Opakování cyklů léčby přípravkem Ruxience je možné. Na základě známek a příznaků Vaší nemoci lékař rozhodne, zda máte dostat více přípravku Ruxience. K tomu může dojít i za několik měsíců.

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

Léčba přípravkem Ruxience je tvořena čtyřmi oddělenými infuzemi, které se podávají v týdenních intervalech. Kortikosteroidy se obvykle podávají v injekcích před začátkem léčby přípravkem Ruxience. Perorální (ústí podávanou) léčbu kortikosteroidy může lékař zahájit kdykoli.

Je-li Vám alespoň 18 let a je-li Vaše odpověď na léčbu dobrá, může Vám být přípravek Ruxience podáván k udržovací léčbě. Udržovací léčba se podává jako 2 samostatné infuze s odstupem 2 týdnů, a následně 1 infuze každých 6 měsíců po dobu nejméně 2 let. Lékař může na základě Vaší odpovědi na léčbu rozhodnout o pokračování v léčbě přípravkem Ruxience (až po dobu 5 let).

e) Pokud jste léčen(a) z důvodu pemphigus vulgaris

Každý léčebný cyklus se skládá ze dvou samostatných infuzí podávaných s odstupem 2 týdnů. Bude-li Vaše odpověď na léčbu dobrá, může Vám být přípravek Ruxience podáván k udržovací léčbě. Udržovací léčba se podává 1 rok a 18 měsíců po počáteční léčbě, a pak podle potřeby každých 6 měsíců nebo lékař může postup případně změnit podle Vaší odpovědi na léčbu.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Většina nežádoucích účinků je mírného až středně závažného stupně, některé však mohou být závažné a mohou vyžadovat léčbu. Vzácně mohou mít některé z těchto účinků fatální průběh.

Reakce na infuzi

Během infuze nebo v prvních 24 hodinách po infuzi se může objevit horečka, zimnice a třesavka. Méně často se u některých pacientů mohou objevit bolest v místě vpichu infuze, puchýřky, svědění, pocit na zvracení, únava, bolest hlavy, dechové obtíže, zvýšený krevní tlak, sípání, nepříjemný pocit v krku, otok jazyka nebo hrdla, svědění v nose nebo rýma, zvracení, návaly horka nebo bušení srdce, srdeční infarkt nebo snížení počtu krevních destiček. Jestliže máte srdeční onemocnění, jako je např. angina pectoris, mohou se tyto reakce zhoršit. Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte objeví některý z těchto příznaků, **řekněte to okamžitě zdravotníkovi, který Vám podává infuzi** a který může průběh infuze zpomalit nebo zastavit. Může být zapotřebí další léčba, např. podání antihistaminik nebo paracetamolu. Poté, co příznaky odezní nebo se zmírní, může infuze pokračovat. Po druhé infuzi je již výskyt reakcí méně pravděpodobný. Pokud jsou tyto reakce závažné, Váš lékař může rozhodnout ukončit Vaši léčbu přípravkem Ruxience.

Infekce

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

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

V průběhu léčby přípravkem Ruxience se může projevit vyšší náchylnost k infekcím. Často jde o nachlazení, mohou se však vyskytnout případy zápalu plic, infekce močových cest a závažné virové infekce.

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

Jste-li léčen(a) na revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemphigus vulgaris, najdete tyto informace také v Kartě pacienta, kterou jste

obdržel(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste si ponechal(a) tuto kartu a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo poskytovateli péče.

Kožní reakce

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

Další nežádoucí účinky zahrnují:

a) Pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno z důvodu nehodgkinského lymfomu či chronické lymfocytární leukemie

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

- bakteriální nebo virovou infekci, zánět průdušek (bronchitidu)
- pokles počtu bílých krvinek provázený horečkou nebo bez horečky nebo snížení počtu krevních buněk nazývaných „krevní destičky“
- pocit na zvracení
- vypadávání vlasů na temeni hlavy, zimnici, bolest hlavy
- sníženou imunitu – z důvodu poklesu hladiny protilátek nazývaných „imunoglobuliny“ (IgG) v krvi, které se podílejí na ochraně proti infekci.

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

- infekci krve (sepsi), zápal plic, pásový opar, nachlazení, infekce dýchacích cest, plísňová infekce, infekce neznámého původu, infekce vedlejších nosních dutin, hepatitidu typu B
- pokles počtu červených krvinek (anémii), pokles počtu všech krevních buněk
- alergické reakce (přecitlivělost)
- zvýšenou hladinu cukru, pokles tělesné hmotnosti, otoky v obličeji či v celém těle, vzestup hladiny enzymu „LDH“ v krvi, pokles hladiny vápníku v krvi
- poruchy kožního cití jako například sníženou citlivost, brnění, bodání, pálení, nepříjemné pocity, zhoršení hmatu
- pocity neklidu, potíže s usínáním
- zrudnutí v obličeji a dalších místech kůže jako důsledek rozšíření krevních cév
- závratě nebo úzkost
- zvýšená tvorba slz, poruchy slzného kanálku, záněty očí (zánět spojivek)
- ušní šelest, bolest uší
- srdeční obtíže - jako jsou infarkt myokardu, nepravidelná nebo zrychlená srdeční činnost
- vzestup či pokles krevního tlaku (snížení krevního tlaku po postavení)
- stažení svalů dýchacích cest způsobující sípání, zánět, podráždění plic, v hrdle nebo vedlejších nosních dutinách, dušnost, rýmu
- zvracení, průjem, bolest břicha, podráždění nebo vřidky v hrdle a ústech, poruchy polykání, zácpa, trávicí obtíže
- poruchy příjmu potravy, snížení množství přijímané potravy s následným poklesem tělesné hmotnosti
- kopřivka, zvýšené pocení, noční pocení
- svalové problémy – jako jsou napětí svalů, bolesti kloubů nebo svalů, bolest zad a krku
- bolest vyvolaná nádorem
- celkové nepohodlí nebo pocit stísněnosti nebo únavy, třes, příznaky podobné chřipce
- poruchy více tělních orgánů.

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

- poruchy krevní srážlivosti, pokles tvorby červených krvinek, zvýšená destrukce červených krvinek (aplastická hemolytická anémie), otok nebo zvětšení lymfatických uzlin
- pokles nálady a ztráta zájmu a potěšení z obvyklých činností, nervozita
- poruchy vnímání chuti – jako například změna vnímání, jak věci chutnají

- srdeční obtíže - jako například zpomalení srdečního rytmu nebo bolest na hrudi (angina)
- astma, nedostatečné okysličení tělesných orgánů
- zvětšení břicha.

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

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

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

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

Děti a dospívající s ne Hodgkinským lymfomem:

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s ne Hodgkinským lymfomem byly obecně podobné těm, které se vyskytly u dospělých s ne Hodgkinským lymfomem nebo chronickou lymfocytární leukémií. K nejčastějším nežádoucím účinkům patřila horečka spojená s nízkými hladinami určitého druhu bílých krvinek (neutrofilů), zánět ústní sliznice nebo tvorba vřidků na ústní sliznici a alergické reakce (přecitlivělost).

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu revmatoidní artritidy

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

- infekce, jako je zápal plic (bakteriální pneumonie)
- bolest při močení (infekce močových cest)
- alergické reakce, které se nejpravděpodobněji vyskytnou v průběhu infuze, ale mohou se vyskytnout až do 24 hodin po podání infuze
- změny krevního tlaku, pocit na zvracení, vyrážka, horečka, svědění, rýma nebo pocit ucpaného nosu a kýčání, třes, zrychlená srdeční frekvence a únava
- bolest hlavy
- změny v laboratorních testech provedených Vaším lékařem. Ty zahrnují snížení množství některých specifických bílkovin v krvi (imunoglobulinů), které se podílejí na ochraně proti infekci.

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

- infekce, jako je zánět průdušek (bronchitida)
- pocit plnosti nebo pulzující bolest za nosem, čelem a očima (zánět vedlejších nosních dutin, sinusitida), bolest břicha, zvracení a průjem, potíže s dýcháním
- plísňové infekce nohou (atletická noha)
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi
- nenormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, píchání nebo pálení, bederní ústřel (ischias), migréna, závrať
- ztráta vlasů
- úzkost, deprese

- poruchy trávení, průjem, návrat kyselého obsahu žaludku do jícnu, podráždění a/nebo vředy v krku a ústech
- bolest břicha, zad, svalů a/nebo kloubů.

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

- nadměrné zadržování tekutin v obličeji i těle
- zánět, podráždění a/nebo pocit sevření na plicích a v krku, kašel
- kožní reakce, které zahrnují kopřivku, svědění a vyrážku
- alergické reakce včetně sípání a dušnosti, otoků obličeje a jazyka, kolaps.

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

- soubor příznaků, které se objevují během několika týdnů po infuzi rituximabu a které zahrnují reakce podobné alergické reakci, jako je vyrážka, svědění, bolest kloubů, otoky lymfatických uzlin a horečka
- závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce.

Další vzácně hlášené nežádoucí účinky rituximabu zahrnují snížený počet bílých krvinek (neutrofilů) v krvi, které napomáhají bojovat proti infekci. Některé infekce mohou být závažné (prosím přečtěte si informace v odstavci **Infekce** uvedeném v tomto bodě).

c) Pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

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

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

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

- porucha trávení
- zácpa
- kožní vyrážky, včetně akné nebo pupínek
- návaly horka nebo zarudnutí kůže
- horečka
- pocit ucpaného nosu nebo rýma
- ztuhlost nebo bolest svalů
- bolest ve svalech nebo v rukou nebo nohou
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- nízký počet krevních destiček v krvi

- zvýšení hladiny draslíku v krvi
- změny srdečního rytmu nebo zrychlení srdečního rytmu.

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

- závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.
- opětovný výskyt infekce virem hepatitidy B, na kterou jste předtím byl(a) léčen(a).

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce.

Děti a dospívající s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou byly obecně podobného druhu jako nežádoucí účinky u dospělých s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou. Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky byly infekce, alergické reakce a nevolnost (pocit na zvracení).

d) Pokud jste léčen(a) z důvodu onemocnění pemphigus vulgaris

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

- alergické reakce, které se s nejvyšší pravděpodobností vyskytnou během infuze, ale mohou se vyskytnout během až 24 hodin po infuzi
- bolest hlavy
- infekce, jako jsou plicní infekce
- dlouhodobá deprese
- ztráta vlasů

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

- infekce, jako jsou prosté nachlazení herpetické infekce, oční infekce, moučnivka a infekce močových cest (bolest při močení)
- poruchy nálady, jako jsou podrážděnost a deprese
- kožní poruchy, jako je svědění, kopřivka a nezhoubné bulky
- pocit únavy nebo závrať
- horečka
-
- bolest kloubů nebo zad
- bolest břicha
- bolest svalů
- zrychlení srdečního tepu

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce.

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

Pokud je Vám podáván přípravek Ruxience v kombinaci s jinými přípravky, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky spojené s užíváním jiných přípravků.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Ruxience uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ruxience obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Ruxience je rituximabum.
10ml injekční lahvička obsahuje rituximabum 100 mg (10 mg/ml).
50ml injekční lahvička obsahuje rituximabum 500 mg (10 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci.

Jak přípravek Ruxience vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ruxience je čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle hnědožlutý roztok ve formě koncentrátu pro infuzní roztok [sterilní koncentrát].

10ml injekční lahvička – balení po 1 injekční lahvičce

50ml injekční lahvička – balení po 1 injekční lahvičce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgie

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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
farmaceutске 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

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

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.