

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ruxience 100 mg infúzny koncentrát
Ruxience 500 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ruxience 100 mg infúzny koncentrát

Každý ml obsahuje 10 mg rituximabu.
Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu.

Ruxience 500 mg infúzny koncentrát

Každý ml obsahuje 10 mg rituximabu.
Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu.

Rituximab je geneticky pripravená chimerická myšia/humánna monoklonálna protilátka, ktorá predstavuje glykozylovaný imunoglobulín s konštantnými oblasťami ľudského IgG1 a sekvenciami variabilných oblastí myšieho ľahkého reťazca a ťažkého reťazca. Táto protilátka je produkovaná kultúrou cicavčích buniek (z vaječnícov čínskeho škrečka) v suspenzii a purifikáciou prostredníctvom afinitnej chromatografie a iónovej výmennej chromatografie vrátane špecifických postupov na inaktiváciu a odstraňovanie vírusov.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na jednu dávku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra až mierne opalizujúca, bezfarebná až svetlo hnedo-žltá kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ruxience je indikovaný dospelým pri nasledovných indikáciách:

Non-Hodgkinov lymfóm (NHL)

Ruxience je indikovaný na liečbu predtým neliečených dospelých pacientov s III. - IV. štádiom folikulárneho lymfómu v kombinácii s chemoterapiou.

Udržiavacia liečba Ruxience je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s folikulárnym lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu.

Monoterapia Ruxience je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s III. - IV. štádiom folikulárneho lymfómu, ktorí sú chemorezistentní alebo u nich došlo k druhému alebo ďalšiemu relapsu po chemoterapii.

Ruxience je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CD20-pozitívnym difúznym veľkobunkovým non-Hodgkinovým B-lymfómom v kombinácii s chemoterapiou CHOP (cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón).

Ruxience v kombinácii s chemoterapiou je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov (vo veku ≥ 6 mesiacov až < 18 rokov) s doteraz neliečeným CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBLC), Burkittovým lymfómom (BL)/Burkittovou leukémiou (akútnou leukémiou zo zreých B-buniek) (BAL) alebo atypickým Burkittovým lymfómom "Burkitt-like lymfómom" (BLL) v pokročilom štádiu.

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)

Ruxience v kombinácii s chemoterapiou je indikovaný na liečbu pacientov s predtým neliečenou a relapsovanou/refraktérnou CLL. K dispozícii sú len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami vrátane rituximabu alebo u pacientov refraktérnych na predchádzajúcu liečbu rituximabom v kombinácii s chemoterapiou.

Pre ďalšie informácie pozri časť 5.1.

Reumatoidná artritída

Ruxience je v kombinácii s metotrexátom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerovali liečbu inými ochorenie-modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) vrátane jedného alebo viacerých inhibítorov tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

Ruxience v kombinácii s metotrexátom preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov na základe RTG hodnotenia a zlepšenie fyzických funkcií.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Ruxience je v kombinácii s glukokortikoidmi indikovaný na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerovou) (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

Ruxience, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaný na indukciu remisie u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov) so závažnou aktívnou GPA (Wegenerova) a MPA.

Pemphigus vulgaris

Ruxience je indikovaný na liečbu pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemphigus vulgaris (PV).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ruxience sa má podávať pod starostlivým dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka a v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletne resuscitačné vybavenie (pozri časť 4.4).

Premedikácia a profylaktické medikácie

Premedikácia pozostávajúca z antipyretík a antihistaminík, napr. paracetamolu a difenhydramínu sa má podávať vždy pred každým podaním Ruxience.

U dospelých pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom a CLL sa má zväžiť premedikácia

glukokortikoidmi, ak sa Ruxience nepodáva v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou glukokortikoid.

U pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom sa má premedikácia paracetamolom a H1 antihistaminikom (= difenhydramín alebo ekvivalent) podať 30 až 60 minút pred začiatkom infúzie Ruxience. Okrem toho sa má podať prednizón podľa tabuľky 1.

Pre pacientov s CLL sa odporúča profylaxia s adekvátnou hydratáciou a podávaním urikostatík 48 hodín pred začiatkom liečby, aby sa redukovalo riziko syndrómu nádorového rozpadu. Pre pacientov s CLL, u ktorých počet lymfocytov je $> 25 \times 10^9/l$, sa odporúča intravenózne podať 100 mg prednizónu/prednizolónu krátko pred infúziou Ruxience, aby sa znížila rýchlosť a závažnosť akútnych reakcií na infúziu a/alebo syndrómu uvoľňovania cytokínov.

U pacientov s reumatoidnou artritídou, GPA alebo MPA alebo s pemphigus vulgaris sa má premedikácia so 100 mg intravenózneho metylprednizolónu ukončiť 30 minút pred podaním každej infúzie Ruxience, aby sa znížila incidencia a závažnosť reakcií súvisiacich s infúziou (infusion related reactions, IRRs).

U dospelých pacientov s GPA alebo s MPA sa odporúča intravenózne podávanie metylprednizolónu v dávke 1 000 mg denne 1 až 3 dni pred prvým podaním infúzie Ruxience (posledná dávka metylprednizolónu sa môže podať v rovnaký deň ako prvá infúzia Ruxience). Následne sa má perorálne podávať prednizón v dávke 1 mg/kg/deň (nepresahujúcej 80 mg/deň a čo najrýchlejšie zníženej na základe klinických potrieb) počas 4-týždňového indukčného cyklu liečby Ruxience a po ňom.

Odporúča sa profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u dospelých pacientov s GPA/MPA alebo PV počas a po liečbe Ruxience v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa má pred prvou i.v. infúziou Ruxience i.v. podávať metylprednizolón počas troch dní v dávke 30 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 1 g/deň) na liečbu závažných príznakov vaskulitídy. Pred prvou infúziou Ruxience je možné i.v. podávanie metylprednizolónu v dávke 30 mg/kg/deň počas najviac ďalších troch dní.

Po ukončení i.v. podávania metylprednizolónu sa má pacientom perorálne podávať prednizón v dávke 1 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 60 mg/deň) a dávka sa má postupne znižovať tak rýchlo, ako to umožňuje klinický stav (pozri časť 5.1).

U pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa odporúča profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PJP) počas a po liečbe Ruxience, ak je to vhodné.

Dávkovanie

Je dôležité skontrolovať označenie lieku, aby sa zabezpečilo podanie správnej liekovej formy pacientovi tak, ako je predpísané.

Non-Hodgkinov lymfóm

Folikulárny non-Hodgkinov lymfóm

Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka Ruxience v kombinácii s chemoterapiou na indukčnú liečbu pacientov s predtým neliečeným alebo relapsovaným/refraktérnym folikulárnym lymfómom je: 375 mg/m² plochy povrchu tela na jeden cyklus, maximálne 8 cyklov.

Ruxience sa má podávať v 1. deň každého cyklu chemoterapie, po intravenóznom podaní glukokortikoidnej zložky chemoterapie, ak ju chemoterapia obsahuje.

Udržiavacia liečba

- Predtým neliečený folikulárny lymfóm

Odporúčaná dávka Ruxience v udržiavacej liečbe u pacientov s predtým neliečeným folikulárnym lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela každé 2 mesiace (so začiatkom 2 mesiace po poslednej dávke indukčnej liečby) až do progresie ochorenia alebo maximálne po dobu dvoch rokov (celkovo 12 infúzií).

- Relapsovaný/refraktérny folikulárny lymfóm

Odporúčaná dávka Ruxience v udržiavacej liečbe u pacientov s relapsovaným/refraktérnym folikulárnym lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela každé 3 mesiace (so začiatkom 3 mesiace po poslednej dávke indukčnej liečby) až do progresie ochorenia alebo maximálne po dobu dvoch rokov (celkovo 8 infúzií).

Monoterapia

- Relapsovaný/refraktérny folikulárny lymfóm

Odporúčaná dávka Ruxience v monoterapii v indukčnej liečbe u dospelých pacientov s III. - IV. štádiom folikulárneho lymfómu, ktorí sú chemorezistentní alebo u nich došlo k druhému alebo ďalšiemu relapsu po chemoterapii, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela podávaných vo forme intravenózneho infúzie raz týždenne počas štyroch týždňov.

Na opakovanú monoterapiu Ruxience u pacientov, ktorí odpovedali na predchádzajúcu monoterapiu rituximabom je odporúčaná dávka pre relapsovaný/refraktérny folikulárny lymfóm: 375 mg/m² plochy povrchu tela podávaných vo forme intravenózneho infúzie raz týždenne počas štyroch týždňov (pozri časť 5.1).

Difúzny veľkobunkový Non-Hodgkinov B-lymfóm u dospelých

Ruxience sa má používať v kombinácii s CHOP chemoterapiou. Odporúčaná dávka je 375 mg/m² plochy povrchu tela, podávaná v 1. deň každého cyklu chemoterapie počas 8 cyklov po intravenózneho infúzii glukokortikoidnej zložky CHOP. Bezpečnosť a účinnosť rituximabu v kombinácii s inými chemoterapiami pri difúznom veľkobunkovom non-Hodgkinovom B-lymfóme neboli stanovené.

Úpravy dávkovania počas liečby

Neodporúčajú sa žiadne znižovania dávky Ruxience. Keď sa Ruxience podáva v kombinácii s chemoterapiou, majú sa znižovať dávky chemoterapeutík štandardným spôsobom.

Chronická lymfocytová leukémia

Odporúčaná dávka Ruxience v kombinácii s chemoterapiou pre pacientov s predtým neliečenou a relapsovanou/refraktérnou CLL je 375 mg/m² plochy povrchu tela podávaná v 0. deň prvého liečebného cyklu a následne 500 mg/m² plochy povrchu tela podávaných v 1. deň každého nasledujúceho cyklu počas celkovo 6 cyklov. Chemoterapia sa má podávať po infúzii Ruxience.

Reumatoidná artritída

Pacienti liečení Ruxience musia pri každej infúzii dostať kartu s upozornením pre pacienta.

Cyklus liečby s Ruxience pozostáva z dvoch 1 000 mg intravenózných infúzií. Odporúčaná dávka Ruxience je 1 000 mg podávaných intravenóznou infúziou a potom druhých 1 000 mg podávaných intravenóznou infúziou o dva týždne neskôr.

To, či sú potrebné ďalšie cykly, sa má vyhodnocovať po uplynutí 24 týždňov od predchádzajúceho cyklu. Opakovaná liečba sa má podávať ak pretrváva reziduálna aktivita ochorenia, inak sa má opakovaná liečba odsunúť, až kým sa ochorenie znova nestane aktívnym.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne do 16 – 24 týždňov od prvého cyklu liečby. Pokračovanie v liečbe sa má dôkladne prehodnotiť u tých pacientov, u ktorých nebol preukázaný terapeutický prínos v rámci tohto časového obdobia.

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Pacienti liečení Ruxience musia pri každej infúzii dostať kartu s upozornením pre pacienta.

Indukcia remisie u dospelých

Odporúčané dávkovanie Ruxience na indukciu remisie u dospelých pacientov s GPA a MPA je 375 mg/m² plochy povrchu tela, podávané vo forme intravenózneho infúzie raz týždenne počas 4 týždňov (celkovo štyri infúzie).

Udržiavacia liečba u dospelých

Po indukciu remisie s Ruxience sa udržiavacia liečba u dospelých pacientov s GPA a MPA nemá začať skôr ako 16 týždňov po poslednej infúzii Ruxience.

Po indukciu remisie s inými štandardne používanými imunosupresívami, sa má udržiavacia liečba Ruxience začať v priebehu 4-týždňového obdobia, ktoré nasleduje po dosiahnutí remisie ochorenia.

Ruxience sa má podávať vo forme dvoch 500 mg intravenózných infúzií rozdelených do dvoch týždňov a následne jednou 500 mg intravenóznou infúziou každých 6 mesiacov. Pacienti majú byť liečení Ruxience po dobu najmenej 24 mesiacov po dosiahnutí remisie (absencia klinických prejavov a príznakov). U pacientov s vyšším rizikom relapsu majú lekári zvážiť dlhšie trvanie udržiavacej liečby Ruxience, a to až po dobu 5 rokov.

Pemphigus vulgaris

Pacienti liečení Ruxience musia pri každej infúzii dostať kartu s upozornením pre pacienta.

Odporúčaná dávka Ruxience na liečbu pemphigus vulgaris je 1 000 mg podávaných ako intravenózna infúzia, nasledovaná druhou 1 000 mg intravenóznou infúziou o dva týždne neskôr v kombinácii s glukokortikoidmi s postupným znižovaním ich dávky.

Udržiavacia liečba

Udržiavacia 500 mg intravenózna infúzia sa má podávať v 12. a 18. mesiaci a potom následne každých 6 mesiacov, ak je to potrebné na základe klinického zhodnotenia.

Liečba relapsu

V prípade relapsu môžu byť pacienti liečení 1 000 mg intravenózne. Lekár má na základe klinického zhodnotenia tiež zvážiť opätovné zavedenie glukokortikoidov alebo zvýšenie ich dávky.

Nasledujúce infúzie sa nesmú podať skôr ako 16 týždňov po predchádzajúcej infúzii.

Osobitné skupiny

Pediatrická populácia

Non-Hodgkinov lymfóm

U pediatrických pacientov vo veku od ≥ 6 mesiacov do < 18 rokov s doteraz neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu, sa má Ruxience používať v kombinácii so systémovou chemoterapiou podľa protokolu Lymfome Malin B (LMB) (pozri tabuľky 1 a 2).

Odporúčané dávkovanie Ruxience je 375 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA) podávaných i.v. infúziou. Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky Ruxience iné ako úpravy dávky podľa BSA.

Bezpečnosť a účinnosť liečby s rituximabom u pediatrických pacientov vo veku ≥ 6 mesiacov až < 18 rokov neboli stanovené pre indikácie iné ako doteraz neliečený CD20 pozitívny DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu. K dispozícii sú iba obmedzené údaje o pacientoch mladších ako 3 roky. Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Ruxience sa nemá používať u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do < 6 mesiacov s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1 Podávanie Ruxience u pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom

Cyklus	Deň liečby	Podrobnosti týkajúce sa podávania
Predfáza (COP)	Ruxience sa nepodáva	-
1. cyklus indukčnej liečby (COPDAM1)	-2. deň (zodpovedajúci 6. dňu predfázy) 1. infúzia Ruxience	Počas 1. cyklu indukčnej liečby sa prednizón podáva ako súčasť chemoterapeutického režimu a má sa podať pred Ruxience.
	1. deň 2. infúzia Ruxience	Ruxience sa podá po 48 hodinách od prvej infúzie Ruxience.
2. cyklus indukčnej liečby (COPDAM2)	-2. deň 3. infúzia Ruxience	Počas 2. cyklu indukčnej liečby sa prednizón nepodáva v čase podania Ruxience.
	1. deň 4. infúzia Ruxience	Ruxience sa podá po 48 hodinách od tretej infúzie Ruxience.
1. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 5. infúzia Ruxience	Prednizón sa nepodáva v čase podania Ruxience.
2. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 6. infúzia Ruxience	Prednizón sa nepodáva v čase podania Ruxience.
1. cyklus udržiavacej liečby (M1)	25. až 28. deň 2. cyklu konsolidačnej liečby (CYVE) Ruxience sa nepodáva	Začne sa, keď dôjde k úprave počtu krvných buniek v periférnej krvi po 2. cykle konsolidačnej liečby (CYVE), t. j. keď bude ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l a počet krvných doštičiek > 100 x 10 ⁹ /l
2. cyklus udržiavacej liečby (M2)	28. deň 1. cyklu udržiavacej liečby (M1) Ruxience sa nepodáva	-

ANC = absolútny počet neutrofilov; COP = cyklofosfamid, vinkristín, prednizón; COPDAM = cyklofosfamid, vinkristín, prednizón, doxorubicín, metotrexát; CYM = CYtarabín (Aracytine, Ara-C), metotrexát; CYVE = CYtarabín (Aracytine, Ara-C), VEpozid (VP16)

Tabuľka 2 Liečebný plán pre pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom: Súčasná chemoterapia s Ruxience

Liečebný plán	Určenie klinického štádia ochorenia („staging“) pacientov	Podrobnosti týkajúce sa podávania
Skupina B	Štádium III s vysokou hladinou LDH (> Nx2); Štádium IV bez postihnutia CNS	Predfáza, po ktorej nasledujú 4 cykly: 2 cykly indukčnej liečby (COPADM) s HDMTX 3 g/m ² a 2 cykly konsolidačnej liečby (CYM)
Skupina C	Skupina C1: B-AL bez postihnutia CNS; Štádium IV a B-AL s postihnutím CNS a bez nálezov blastov v CSF Skupina C3: B-AL s nálezom blastov v CSF; Štádium IV s nálezom blastov v CSF	Predfáza, po ktorej nasleduje 6 cyklov: 2 cykly indukčnej liečby (COPADM) s HDMTX 8 g/m ² , 2 cykly konsolidačnej liečby (CYVE) a 2 cykly udržiavacej liečby (M1 a M2)
Následné cykly sa majú podávať hneď, ako dôjde k obnove počtu krvných buniek a ako to umožňuje stav pacienta s výnimkou cyklov udržiavacej liečby, ktoré sa podávajú v 28-dňových intervaloch.		
BAL = Burkittova leukémia (akútna leukémia zo zreých B-buniek); CSF = likvor, resp. mozgovomiešny mok (cerebrospinal fluid); CNS = centrálny nervový systém; HDMTX = vysokodávkovaný metotrexát (high-dose methotrexate); LDH = laktátdehydrogenáza		

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Indukcia remisie

Odporúčané dávkovanie Ruxience na indukciu remisie u pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA alebo MPA je 375 mg/m² plochy povrchu tela (BSA) podávaných ako i.v. infúzia raz týždenne počas 4 týždňov.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Ruxience u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov) neboli stanovené pre indikácie iné ako závažná aktívna GPA alebo MPA.

Ruxience sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky so závažnou aktívnou GPA alebo MPA, keďže existuje možnosť neadekvátnej imunitnej odpovede na detské očkovacie látky proti bežným detským ochoreniam preventabilným očkovaním (napr. osýpky, príušnice, ružienka a detská obrna) (pozri časť 5.1).

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku > 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Pripravený roztok Ruxience sa má podávať intravenóznou infúziou prostredníctvom na to určenej infúznej súpravy. Nesmie sa podávať intravenózne pod tlakom alebo ako bolus.

Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní, či u nich nedochádza k nástupu syndrómu uvoľňovania cytokínov (pozri časť 4.4). Pacientom, u ktorých sa vyvinú príznaky závažných reakcií, predovšetkým závažné dyspnoe, bronchospazmus alebo hypoxia, sa musí infúzia okamžite prestať podávať. Pacienti s non-Hodgkinovým lymfómom majú byť potom hodnotení na výskyt prejavov syndrómu nádorového rozpadu vrátane uskutočnenia príslušných laboratórnych testov a röntgenového vyšetrenia hrudníka na prítomnosť pľúcneho infiltrátu. U žiadneho pacienta sa infúzia nesmie začať znova podávať, pokiaľ všetky príznaky úplne neodznejú a pokiaľ nedôjde k normalizácii laboratórnych hodnôt a nálezov na röntgene hrudníka. Potom sa infúzia môže začať znova podávať rýchlosťou, ktorá nie je vyššia ako polovica predchádzajúcej rýchlosti. Ak sa rovnaké závažné nežiaduce reakcie objavia po druhý raz, musí sa na individuálnej báze dôkladne zvážiť rozhodnutie o ukončení liečby.

Mierne alebo stredne závažné reakcie súvisiace s infúziou (IRR) (pozri časť 4.8) zvyčajne reagujú na zníženie rýchlosti infúzie. Po zlepšení príznakov sa rýchlosť infúzie môže zvýšiť.

Prvá infúzia

Odporúčaná začiatková rýchlosť infúzie je 50 mg/hod; po prvých 30 minútach sa môže postupne zvyšovať každých 30 minút o 50 mg/hod na maximálnu rýchlosť 400 mg/hod.

Následné infúzie

Všetky indikácie

Následné dávky Ruxience sa môžu podávať infúziou pri začiatkovej rýchlosti 100 mg/hod a zvyšovať postupne o 100 mg/hod v 30-minútových intervaloch na maximálne 400 mg/hod.

Pediatrickí pacienti – non-Hodgkinov lymfóm

Prvá infúzia

Odporúčaná počiatková rýchlosť infúzie je 0,5 mg/kg/hod. (maximálne 50 mg/hod.); každých 30 minút sa môže zvýšiť o 0,5 mg/kg/hod. až do maxima 400 mg/hod., ak sa neobjavia žiadne reakcie z precitlivenosti alebo reakcie súvisiace s infúziou.

Následujúce infúzie

Následujúce dávky Ruxience sa môžu podať počiatkovou rýchlosťou infúzie 1 mg/kg/hod. (maximálne 50 mg/hod.); každých 30 minút sa môže zvýšiť o 1 mg/kg/hod. až do maxima 400 mg/hod.

Len reumatoidná artritída

Alternatívna schéma rýchlejších následných infúzií

Ak u pacientov nedôjde k závažnej reakcii súvisiacej s infúziou pri podaní prvej alebo následných infúzií v dávke 1 000 mg Ruxience podávanými podľa štandardnej schémy infúzií, môžu sa druhá a následné infúzie podávať rýchlejšie pri použití rovnakej koncentrácie ako u predchádzajúcich infúzií (4 mg/ml v objeme 250 ml). Počas prvých 30 minút s počiatkovou rýchlosťou 250 mg/hod a potom nasledujúcich 90 minút rýchlosťou 600 mg/hod. Keď je táto rýchlejšia infúzia tolerovaná, môže sa táto schéma infúzie používať pri podávaní následných infúzií.

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením, vrátane arytmií alebo s predchádzajúcimi závažnými reakciami na infúziu pri akejkoľvek predchádzajúcej biologickej liečbe alebo pri liečbe rituximabom, nesmú dostávať rýchlejšiu infúziu.

4.3 Kontraindikácie

Kontraindikácie pre použitie pri non-Hodgkinovom lymfóme a chronickej lymfocytovej leukémii

Precitlivenosť na liečivo alebo na myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne ťažké infekcie (pozri časť 4.4).

Ťažko imunokompromitovaní pacienti

Kontraindikácie pre použitie pri reumatoidnej artritíde, granulomatóze s polyangiitídou, mikroskopickou polyangiitídou a pemphigus vulgaris

Precitlivenosť na liečivo alebo na myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne ťažké infekcie (pozri časť 4.4).

Ťažko imunokompromitovaní pacienti.

Ťažké zlyhávanie srdca (IV. trieda podľa New York Heart Association) alebo ťažké nekontrolované ochorenie srdca (pre iné kardiovaskulárne ochorenia pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Všetci pacienti s reumatoidnou artritídou, GPA, MPA a pemphigus vulgaris liečení Ruxience, musia pri každej infúzii dostať kartu s upozornením pre pacienta. Táto karta s upozornením obsahuje dôležité bezpečnostné informácie pre pacientov, ktoré sa týkajú potenciálne zvýšeného rizika infekcií vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

Po liečbe rituximabom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady smrteľnej PML. Pacienti musia byť v pravidelných intervaloch monitorovaní kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa neurologickým príznakom alebo prejavom, ktoré môžu naznačovať PML. V prípade podozrenia na PML sa musí pozastaviť podávanie dávok, pokiaľ sa PML nevytlúči. Lekár musí zhodnotiť stav pacienta, aby určil, či tieto príznaky indikujú neurologickú dysfunkciu, a ak áno, či tieto príznaky môžu eventuálne naznačovať PML. V prípade klinickej indikácie sa má zvážiť konzultácia s neurológom.

V prípade akýchkoľvek pochybností sa má zvážiť ďalšie vyšetrenie vrátane MRI skenu, najlepšie s použitím kontrastnej látky, vyšetrenia mozgovomiechového moku (CSF) na prítomnosť JC vírusovej DNA a opakovaných neurologických vyšetrení.

Lekár musí byť obzvlášť ostražitý pri príznakoch naznačujúcich PML, ktoré pacient nemusel spozorovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychiatrické príznaky). Pacientom sa má tiež odporučiť, aby informovali svojich partnerov alebo opatrovateľov o svojej liečbe, pretože títo môžu spozorovať príznaky, ktoré pacient sám nezaznamená.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, dávkovanie Ruxience sa musí natrvalo vysadiť.

Po rekonštituovaní imunitného systému u imunokompromitovaných pacientov s PML sa pozorovali stabilizácia alebo zlepšené výsledky. Nie je známe, či skorá detekcia PML a pozastavenie liečby rituximabom môžu viesť k podobnej stabilizácii alebo zlepšeniu výsledkov.

Non-Hodgkinov lymfóm a chronická lymfocytová leukémia

Reakcie súvisiace s infúziou

Rituximab sa spája s reakciami súvisiacimi s infúziou, ktoré môžu súvisieť s uvoľňovaním cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov. Syndróm uvoľňovania cytokínov môže byť klinicky nerozlíšiteľný od akútnych hypersenzitívnych reakcií.

Tento súbor reakcií, ktorý zahŕňa syndróm uvoľňovania cytokínov, syndróm nádorového rozpadu a anafylaktické a hypersenzitívne reakcie, je opísaný nižšie.

Závažné reakcie súvisiace s infúziou so smrteľnými následkami boli hlásené po uvedení intravenózne formy rituximabu na trh, s nástupom v rozsahu od 30 minút do 2 hodín od začiatku prvej intravenózne infúzie rituximabu. Boli charakterizované pulmonálnymi udalosťami a v niektorých prípadoch zahŕňali rýchly rozpad nádoru s prejavmi syndrómu nádorového rozpadu spolu s horúčkou, zimnicou, triaškou, hypotenziou, žihľavkou, angioedémom a inými príznakmi (pozri časť 4.8).

Ťažký syndróm uvoľňovania cytokínov sa vyznačuje ťažkým dyspnoe, ktoré často sprevádzajú bronchospazmus a hypoxia, spolu s horúčkou, zimnicou, triaškou, žihľavkou a angioedémom. Tento syndróm sa môže spájať s niektorými prejavmi syndrómu nádorového rozpadu, ako sú hyperurikémia, hyperkaliémia, hypokaliémia, hyperfosfatémia, akútne zlyhávanie obličiek, zvýšená laktát dehydrogenáza (LDH), a môže sa spájať s akútnym respiračným zlyhávaním a smrťou. Akútne respiračné zlyhávanie môže byť sprevádzané udalosťami, akými sú pľúcna intersticiálna infiltrácia alebo edém, ktoré sú viditeľné na röntgenovej snímke hrudníka. Tento syndróm sa často prejavuje do jednej alebo dvoch hodín od začiatku prvej infúzie. Pacienti s pľúcnou nedostatočnosťou v anamnéze alebo s nádorovou infiltráciou pľúc, môžu mať zvýšené riziko zlých výsledkov a musia sa liečiť so zvýšenou opatrnosťou. Pacientom, u ktorých sa vyvinie závažný syndróm uvoľňovania cytokínov, sa musí okamžite prerušiť podávanie infúzie (pozri časť 4.2) a majú dostať intenzívnu symptomatickú liečbu. Keďže po počiatočnom zlepšení klinických príznakov môže nasledovať zhoršenie, títo pacienti musia byť dôkladne monitorovaní, pokiaľ syndróm nádorového rozpadu a pľúcna infiltrácia nevymiznú alebo sa nevyľúčia. Ďalšia liečba pacientov po úplnom vymiznutí znakov a príznakov zriedka viedla k opakovanému závažnému syndrómu uvoľňovania cytokínov.

Pacienti s vysokou nádorovou záťažou alebo vysokým počtom ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujúcich malígnych buniek, ako sú pacienti s CLL, ktorí môžu mať vyššie riziko hlavne závažného syndrómu uvoľňovania cytokínov, sa majú liečiť so zvýšenou opatrnosťou. Títo pacienti majú byť počas prvej infúzie veľmi dôkladne monitorovaní. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie zníženej rýchlosti prvej infúzie alebo rozdelenie dávkovania na dva dni počas prvého cyklu a v ktoromkoľvek nasledujúcom cykle, ak bude počet lymfocytov stále $> 25 \times 10^9/l$.

Všetky druhy nežiaducich reakcií súvisiacich s infúziou sa pozorovali u 77 % pacientov liečených rituximabom (vrátane syndrómu uvoľňovania cytokínov sprevádzaného hypotenziou a bronchospazmom u 10 % pacientov) (pozri časť 4.8). Tieto príznaky sú zvyčajne reverzibilné po prerušení infúzie rituximabu a podaní antipyretika, antihistaminika a prípadne kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatancií a glukokortikoidov, ak je to potrebné. Informácie o závažných reakciách sú uvedené vyššie v časti opisujúcej syndróm uvoľňovania cytokínov.

Po intravenóznom podávaní proteínov pacientom boli hlásené anafylaktické a iné hypersenzitívne reakcie. Na rozdiel od syndrómu uvoľňovania cytokínov, skutočné hypersenzitívne reakcie sa typicky objavujú do niekoľkých minút od začiatku infúzie. Počas podávania rituximabu musia byť k dispozícii lieky na liečbu hypersenzitívnych reakcií, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy na okamžité použitie v prípade alergickej reakcie. Klinické prejavy anafylaxie sa môžu podobáť klinickým prejavom syndrómu uvoľňovania cytokínov (ako je opísané vyššie). Reakcie spojené s hypersenzitivitou sa hlásili menej často ako reakcie spojené s uvoľňovaním cytokínov.

Ďalšie reakcie, hlásené v niekoľkých prípadoch boli infarkt myokardu, atriálna fibrilácia, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia.

Keďže počas podávania rituximabu môže dochádzať k hypotenzii, má sa zvážiť prerušenie podávania antihypertenzív po dobu 12 hodín pred infúziou Ruxience.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených rituximabom sa vyskytli angina pectoris, srdcové arytmie, ako sú flutter a fibrilácia predsiení, zlyhávanie srdca a/alebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou ochorenia srdca a/alebo kardiotoxikkej chemoterapie, majú byť preto dôkladne monitorovaní.

Hematologické toxicity

Hoci nie je rituximab v monoterapii myelosupresívny, pri zvažovaní liečby pacientov s počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 75 \times 10^9/l$ sa musí postupovať opatrne, pretože klinické skúsenosti v tejto populácii sú obmedzené. Rituximab sa používal u 21 pacientov, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kostnej drene, a v iných rizikových skupinách, ktoré mali pravdepodobne redukovanú funkciu kostnej drene, bez navodenia myelotoxicity.

Počas liečby s Ruxience sa má pravidelne vyhodnocovať počet krviniek vrátane počtov neutrofilov a trombocytov.

Infekcie

Počas liečby rituximabom môže dôjsť k závažným infekciám vrátane úmrtí (pozri časť 4.8). Ruxience sa nesmie podávať pacientom s aktívnou, závažnou infekciou (napr. tuberkulózou, sepsou a oportúnnymi infekciami, pozri časť 4.3).

Lekári musia postupovať opatrne, keď zvažujú použitie Ruxience u pacientov, ktorí majú v anamnéze opakované alebo chronické infekcie alebo sprievodné ochorenia, ktoré ich môžu ďalej predisponovať k závažnej infekcii (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených rituximabom boli hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B vrátane fulminantnej hepatitídy so smrteľnými následkami. Väčšina týchto pacientov podstúpila aj cytotoxickú chemoterapiu. Obmedzené informácie z jednej štúdie u pacientov s relapsovanou/refraktérnou CLL naznačujú, že liečba rituximabom môže zhoršovať aj výsledok primárnych infekcií hepatitídy B. Pred začiatkom liečby Ruxience majú všetci pacienti podstúpiť skrining na vírus hepatitídy B (HBV). Skrining má minimálne zahŕňať stav HBsAg a stav HBcAb. Môže byť doplnený aj o ďalšie vhodné markery podľa lokálnych odporučených postupov. Pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nesmú liečiť Ruxience. Liečba pacientov so sérologiou pozitívnu na hepatitídu B (buď HBsAg alebo HBcAb) má byť konzultovaná s odborníkmi na choroby pečene pred začiatkom liečby a pacienti majú byť monitorovaní a liečení podľa lokálnych štandardných liečebných postupov na prevenciu reaktívacie hepatitídy B.

Po uvedení rituximabu na trh pri NHL a CLL boli hlásené veľmi zriedkavé prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) (pozri časť 4.8). Väčšina pacientov dostávala rituximab v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantátu hematopoetických kmeňových buniek.

Imunizácie

U pacientov s NHL a CLL sa neštudovala bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe rituximabom a očkovanie živými vírusovými vakcínami sa neodporúča. Pacienti liečení Ruxience sa môžu očkovať neživými vakcínami; avšak miery odpovedí na neživé vakcíny môžu byť redukované. V nerandomizovanej klinickej štúdií mali dospelí pacienti s relapsovaným NHL nízkeho stupňa, ktorí boli liečení rituximabom v monoterapii, nižšiu mieru odpovede na očkovanie antigénom (tzv. recall) proti tetanu (16 % vs. 81 %) a na očkovanie neoantigénom hemocyanínu zo svätéhojanskej mušky (KLH) (4 % vs. 76 %, keď sa vyhodnocovali pre > 2 -násobný nárast titrov protilátok) ako kontrolná skupina zdravých neliečených osôb. Pre pacientov s CLL sa dajú predpokladať podobné výsledky berúc do úvahy podobnosti oboch ochorení, ale v klinických skúšaní sa to neskúmalo.

Priemerné predterapeutické protilátkové titre proti panelu antigénov (*Streptococcus pneumoniae*, chrípka A, mumps, rubeola, kiahne) ostávali zachované najmenej 6 mesiacov po liečbe rituximabom.

Kožné reakcie

Hlásili sa ťažké kožné reakcie, ako sú toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8). V prípade takejto udalosti s podozrením na vzťah s rituximabom sa liečba musí trvalo ukončiť.

Pediatrická populácia

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o pacientoch mladších ako 3 roky. Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Reumatoidná artritída, granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA) a pemphigus vulgaris

Pacienti s reumatoidnou artritídou bez predchádzajúcej liečby metotrexátom (MTX)

Použitie rituximabu sa neodporúča u pacientov predtým neliečených MTX, pretože priaznivý vzťah medzi prínosom a rizikom nebol stanovený.

Reakcie súvisiace s infúziou

Liečba rituximabom je spojená s reakciami súvisiacimi s infúziou (IRR), ktoré môžu súvisieť s uvoľňovaním cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov.

Závažné IRR so smrteľnými následkami sa hlásili po uvedení lieku na trh u pacientov s reumatoidnou artritídou. Pri reumatoidnej artritíde bola väčšina udalostí súvisiacich s infúziou hlásených v klinických skúšaniach mierna až stredne ťažká. Väčšinu častých príznakov tvorili alergické reakcie ako bolesti hlavy, pruritus, dráždenie v hrdle, začervenanie, vyrážka, žihľavka, hypertenzia a pyrexia. Vo všeobecnosti bol podiel pacientov, u ktorých došlo k akejkoľvek reakcii na infúziu, vyšší po prvej infúzii ako po druhej infúzii v rámci ktoréhokoľvek liečebného cyklu. Incidencia IRR sa v priebehu nasledujúcich cyklov znižovala (pozri časť 4.8). Tieto hlásené reakcie boli zvyčajne reverzibilné po znížení rýchlosti alebo prerušení infúzie rituximabu a podaní antipyretika, antihistaminika a prípadne kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatátorov, a glukokortikoidov v prípade potreby. Dôkladne monitorujte pacientov s už prítomnými poruchami srdca alebo srdcovej činnosti a pacientov, u ktorých predtým došlo ku kardiopulmonálnym nežiaducim reakciám. V závislosti od závažnosti IRR a potrebných intervencií prerušte alebo trvalo ukončíte liečbu Ruxience. Vo väčšine prípadov sa infúzia môže opäť začať podávať s o 50 % nižšou rýchlosťou (napr. zo 100 mg/hod. na 50 mg/hod.), keď príznaky úplne vymiznú.

Počas podávania Ruxience musia byť k dispozícii lieky na liečbu hypersenzitívnych reakcií, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy na okamžité použitie v prípade alergickej reakcie.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti rituximabu u pacientov so stredne ťažkým zlyhávaním srdca (III. trieda podľa NYHA) alebo ťažkým, nekontrolovaným kardiovaskulárnym ochorením. U pacientov liečených rituximabom sa pozorovalo objavenie sa symptómov už existujúcich ischemických srdcových stavov, ako angina pectoris, ako aj fibrilácia a flutter predsiení. Preto sa u pacientov so známym ochorením srdca v anamnéze a u pacientov, u ktorých došlo k predchádzajúcim kardiopulmonálnym nežiaducim reakciám, má pred liečbou Ruxience zvážiť riziko kardiovaskulárnych komplikácií vyplývajúcich z reakcií na infúziu a títo pacienti sa majú počas podávania dôkladne monitorovať. Keďže počas infúzie rituximabu môže dochádzať k hypotenzii, má sa zvážiť prerušenie podávania antihypertenzív po dobu 12 hodín pred infúziou Ruxience.

IRR pre pacientov s GPA, MPA a pemphigus vulgaris boli konzistentné s IRR pozorovanými u pacientov s reumatoidnou artritídou v klinických skúšaniach a v období po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených rituximabom sa vyskytli angina pectoris, srdcové arytmie, ako sú flutter a fibrilácia predsiení, zlyhávanie srdca a/alebo infarkt myokardu. Preto majú byť pacienti s anamnézou ochorenia srdca dôkladne monitorovaní (pozri *Reakcie súvisiace s infúziou*, vyššie).

Infekcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku rituximabu a poznatky o tom, že B-bunky hrajú dôležitú úlohu pri zachovávaní normálnej imunitnej odpovede, majú pacienti po liečbe rituximabom zvýšené riziko infekcie (pozri časť 5.1). Počas liečby rituximabom môže dôjsť k závažným infekciám vrátane smrteľných (pozri časť 4.8). Ruxience sa nesmie podávať pacientom s aktívnou, ťažkou infekciou (napr. tuberkulóza, sepsou a oportúnnymi infekciami, pozri časť 4.3) alebo ťažko imunokompromitovaným pacientom (napr. s veľmi nízkymi hladinami CD4 alebo CD8). Lekári musia postupovať opatrne, keď zvažujú použitie rituximabu u pacientov s anamnézou opakovaných alebo chronických infekcií alebo sprievodných ochorení, ktoré ich môžu ďalej predisponovať k závažnej infekcii, napr. hypogamaglobulinémie (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Ruxience sa odporúča stanoviť hladiny imunoglobulínov.

Pacienti hlásiaci znaky a príznaky infekcie po liečbe Ruxience majú byť okamžite vyšetrení a vhodne liečení. Pred podaním nasledujúceho cyklu liečby Ruxience sa u pacientov musí znova vyhodnotiť akékoľvek potenciálne riziko infekcií.

Veľmi zriedkavé prípady smrteľnej progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) sa hlásili po používaní rituximabu na liečbu reumatoidnej artritídy a autoimunitných ochorení zahŕňajúcich systémový lupus erythematosus (SLE) a vaskulitídu.

Infekcie hepatitídy B

Prípady reaktivácie hepatitídy B vrátane prípadov so smrteľnými následkami boli hlásené u pacientov s reumatoidnou artritídou, GPA a MPA liečených rituximabom.

Pred začiatkom liečby Ruxience majú všetci pacienti podstúpiť skrining na vírus hepatitídy B (HBV). Skrining musí minimálne zahŕňať stav HBsAg a stav HBcAb. Môže byť doplnený aj o ďalšie vhodné markery podľa lokálnych odporúčaných postupov. Pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nesmú liečiť rituximabom. Liečba pacientov so sérologiou pozitívnu na hepatitídu B (buď HBsAg, alebo HBcAb) sa má konzultovať s odborníkmi na choroby pečene pred začiatkom liečby a pacienti majú byť monitorovaní a liečení podľa štandardných liečebných postupov na prevenciu reaktivácie hepatitídy B.

Neskorá neutropénia

Počet neutrofilov v krvi stanovujte pred každým cyklom liečby Ruxience a pravidelne až do 6 mesiacov po ukončení liečby alebo do objavenia sa znakov alebo príznakov infekcie (pozri časť 4.8).

Kožné reakcie

Boli hlásené ťažké kožné reakcie, ako sú toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8). V prípade takejto udalosti s podozrením na vzťah s Ruxience sa liečba musí trvalo ukončiť.

Imunizácia

Pred liečbou Ruxience lekári musia skontrolovať očkovací status pacienta a pacienti majú byť, ak je to možné, podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby. Očkovania majú byť dokončené najmenej 4 týždne pred prvým podaním Ruxience.

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe rituximabom sa neštudovala. Očkovanie živými vírusovými vakcínami sa preto neodporúča pri liečbe Ruxience alebo pri úbytku periférnych B-buniek.

Pacienti liečení Ruxience môžu byť očkovaní neživými vakcínami; avšak miery odpovedí na neživé vakcíny môžu byť redukované. V randomizovanom klinickom skúšaní mali pacienti s reumatoidnou artritídou liečení rituximabom a metotrexátom porovnateľné miery odpovede na preočkovací antigén (tzv. recall) proti tetanu (39 % vs. 42 %), redukované miery odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu (43 % vs. 82 % na najmenej 2 pneumokokové protilátkové sérotypy) a na očkovací neoantigén KLH (47 % vs. 93 %), keď sa podávali 6 mesiacov po rituximabe, v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali len metotrexát. Ak sa vyžaduje očkovanie neživými vakcínami pri liečbe rituximabom, musí sa ukončiť najmenej 4 týždne pred začiatkom nasledujúceho cyklu rituximabu.

V rámci celkových skúseností s liečbou rituximabom opakovanou počas jedného roka pri reumatoidnej artritíde boli podiely pacientov s pozitívnymi protilátkovými titrami proti *S. pneumoniae*, chrípke, mumpsu, rubeole, kiahňam a tetanovému toxoidu vo všeobecnosti podobné podielom vo východiskovom stave.

Súbežné/následné používanie iných DMARD pri reumatoidnej artritíde

Neodporúča sa súbežné používanie Ruxience a iných antireumatických liekov ako sú tie, ktoré sú špecificky uvedené v časti týkajúcej sa indikácie a dávkovania pre reumatoidnú artritídu.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov z klinických skúšaní na to, aby sa úplne vyhodnotila bezpečnosť následného používania iných DMARD (vrátane inhibítorov TNF a iných biologických liekov) po rituximabe (pozri časť 4.5). Z dostupných údajov vyplýva, že miera klinicky relevantnej infekcie ostáva nezmenená, keď sa takéto lieky používajú u pacientov predtým liečených rituximabom, avšak títo pacienti majú byť dôkladne sledovaní, či sa u nich nevyskytnú prejavy infekcie, keď sa biologické lieky a/alebo DMARD používajú po liečbe rituximabom.

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvyšovať riziko malignity. Avšak dostupné údaje nenaznačujú zvýšené riziko malignity u rituximabu používaného v autoimunitných indikáciách nad rámec rizika malignity, už súvisiaceho so základným autoimunitným stavom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na jednu dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súčasnosti sú údaje o možných liekových interakciách s rituximabom obmedzené.

U pacientov s CLL pri súbežnom podávaní s rituximabom sa nepozoroval vplyv na farmakokinetiku fludarabínu alebo cyklofosfamidu. Okrem toho nedochádzalo k žiadnemu zjavnému účinku fludarabínu a cyklofosfamidu na farmakokinetiku rituximabu.

Súbežné podávanie s metotrexátom nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku rituximabu u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Pacienti s titrami ľudskej protilátky proti myšim antigénom (HAMA) alebo protilátky proti liečivu (ADA) môžu mať alergické alebo hypersenzitívne reakcie, keď sa liečia inými diagnostickými alebo terapeutickými monoklonálnymi protilátkami.

U pacientov s reumatoidnou artritídou bolo 283 pacientov liečených biologickým DMARD po liečbe rituximabom. U týchto pacientov bola miera klinicky relevantnej infekcie počas liečby rituximabom 6,01 na 100 pacientorokov v porovnaní so 4,97 na 100 pacientorokov po liečbe biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Kvôli dlhému retenčnému času rituximabu u pacientov s úbytkom B-buniek musia ženy vo fertilnom veku používať účinné antikoncepčné metódy počas liečby Ruxience a po dobu 12 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

O IgG imunoglobulínoch je známe, že prechádzajú cez placentovú bariéru.

Hladiny B-buniek u ľudských novorodencov po maternálnej expozícii rituximabu sa v klinických skúšaníach neštudovali. Nie sú dostupné žiadne adekvátne a dobre kontrolované údaje z klinických štúdií u tehotných žien, avšak prechodný úbytok B-buniek a lymfocytopenia sa hlásili u niektorých dojčiat narodených matkám, ktoré boli počas gravidity vystavené rituximabu. Podobné účinky sa pozorovali v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3). Preto sa Ruxience nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný prínos nepreváži potenciálne riziko.

Dojčenie

Obmedzené údaje o vylučovaní rituximabu do materského mlieka naznačujú veľmi nízke koncentrácie rituximabu v mlieku (relatívna dávka pre dojča menej ako 0,4 %). Niekoľko prípadov následného sledovania dojčených detí popisuje normálny rast a vývin až do 2 rokov. Avšak, keďže sú tieto údaje obmedzené a dlhodobé následky dojčených detí ostávajú neznáme, dojčenie sa neodporúča počas liečby rituximabom a optimálne počas 6 mesiacov po ukončení liečby rituximabom.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky rituximabu na reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov rituximabu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci farmakologická aktivita a doteraz hlásené nežiaduce reakcie naznačujú, že rituximab nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Skúsenosti z non-Hodgkinovho lymfómu a chronickej lymfocytovej leukémie u dospelých

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil rituximabu pri non-Hodgkinovom lymfóme a CLL je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a zo sledovaní po uvedení lieku na trh. Títo pacienti sa liečili buď rituximabom v monoterapii (ako indukčná liečba alebo udržiavacia liečba po indukčnej liečbe) alebo v kombinácii s chemoterapiou.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (adverse drug reactions, ADRs) u pacientov liečených rituximabom boli IRR, ktoré sa vyskytli u väčšiny pacientov počas podania prvej infúzie. Výskyt príznakov súvisiacich s infúziou sa podstatne znižuje pri následných infúziách a po ôsmich dávkach rituximabu je nižší ako 1 %.

K infekčným udalostiam (hlavne bakteriálnym a vírusovým) dochádzalo u približne 30 – 55 % pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s NHL a u 30 – 50 % pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s CLL.

Najčastejšie hlásenými alebo pozorovanými závažnými nežiaducimi reakciami boli:

- IRR (vrátane syndrómu uvoľňovania cytokínov, syndrómu nádorového rozpadu), pozri časť 4.4,
- infekcie, pozri časť 4.4,
- kardiovaskulárne udalosti, pozri časť 4.4.

Iné závažné hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B a PML (pozri časť 4.4.).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri liečbe rituximabom v monoterapii alebo pri liečbe rituximabom v kombinácii s chemoterapiou sú zhrnuté v tabuľke 3. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa identifikovali len počas sledovania po uvedení lieku na trh a pre ktoré nebolo možné odhadnúť frekvenciu, sa uvádzajú ako „neznáme“.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie na liek hlásené v klinických skúšaniach alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov s NHL a CLL ochorením liečených rituximabom v monoterapii/udržiavacej liečbe alebo v kombinácii s chemoterapiou

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	bakteriálne infekcie, vírusové infekcie, +bronchitída	sepsa, +pneumónia, +febrilná infekcia, +herpes zoster, +infekcia dýchacích ciest, hubové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, +akútna bronchitída, +sinusitída, hepatitída B ¹		závažná vírusová infekcia ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, +febrilná neutropénia, +trombocytopénia	anémia, +pancytopenia, +granulocytopenia	koagulačné poruchy, aplastická anémia, hemolytická anémia, lymfadenopatia		prechodné zvýšenie sérových hladín IgM ³	neskorá neutropénia ³
Poruchy imunitného systému	reakcie súvisiace s infúziou ⁴ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxia	syndróm nádorového rozpadu, syndróm uvoľňovania cytokínov ⁴ , sérová choroba	akútna reverzibilná trombocytopenia súvisiaca s infúziou ⁴

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, zníženie hmotnosti, periférny edém, edém tváre, zvýšené LDH, hypokalcémia				
Psychické poruchy			depresia, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézia, hypestézia, agitácia, insomnia, vazodilatácia, závrat, úzkosť	dysgeúzia		periférna neuropatia, paralýza tvárového nervu ⁵	kraniálna neuropatia, strata iných zmyslov ⁵
Poruchy oka		porucha slzenia, konjunktivitída			ťažká strata zraku ⁵	
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus, bolesť ucha				strata sluchu ⁵
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		+infarkt myokardu ^{4 a 6} , arytmia, +fibrilácia predsiení, tachykardia, +porucha srdca	+zlyhávanie ľavej komory, +supraventrikulárna tachykardia, +ventrikulárna tachykardia, +angina pectoris, +ischémia myokardu, bradykardia	ťažké poruchy srdca ^{4 a 6}	zlyhávanie srdca ^{4 a 6}	
Poruchy ciev		hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hypotenzia			vaskulitída (hlavne kožná), leukocyto-klastická vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus ⁴ , respiračné ochorenie, bolesť na hrudníku, dyspnoe, zhoršený kašeľ, nádcha	astma, bronchiolitis obliterans, pľúcna porucha, hypoxia	intersticiálna choroba pľúc ⁷	respiračné zlyhávanie ⁴	infiltrácia pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie, hnačka, bolesť brucha, dysfágia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, podráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		Gastrointestinálna perforácia ⁷	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka, +alopécia	žihľavka, potenie, nočné potenie, +porucha kože			závažné pl'uzgierové kožné reakcie, Stevensov- J ohnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) ⁷	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť krku, bolesť				
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhávanie obličiek ⁴	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, zimnica, asténia, bolesť hlavy	bolesť vyvolaná nádorom, začervenanie, slabosť, syndróm prechladnutia, +únava, +chvenie, +multiorgánové zlyhanie ⁴	bolesť v mieste infúzie			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgG					

Pre každý termín sa frekvencia vzťahovala na reakcie všetkých stupňov (od mierneho po ťažký) s výnimkou termínov označených s „+“, pri ktorých sa frekvencia vzťahuje len na ťažké reakcie (≥ 3. stupňa podľa NCI bežných kritérií toxicity). Uvádza sa len najvyššia frekvencia pozorovaná v skúšaniach.

1. zahŕňa reaktiváciu a primárne infekcie; frekvencia sa vzťahuje na R-FC režim pri relapsovanej/refraktérnej CLL.
2. pozri aj časť *Infekcie* nižšie
3. pozri aj časť *Hematologické nežiaduce reakcie* nižšie
4. pozri aj časť *Reakcie súvisiace s infúziou* nižšie. Zriedkavo boli hlásené smrteľné prípady.
5. znaky a príznaky kraniálnej neuropatie. Dochádzalo k nim v rôznych časoch až do niekoľkých mesiacov po ukončení liečby rituximabom.
6. pozorované najmä u pacientov s predchádzajúcim kardiologickým ochorením a/alebo kardiotoxickou chemoterapiou a väčšinou boli spojené s reakciami súvisiacimi s infúziou
7. zahŕňa smrteľné prípady

Nasledovné termíny sa hlásili ako nežiaduce udalosti počas klinických skúšaní, avšak hlásili sa s podobnou alebo nižšou incidenciou v skupinách s rituximabom ako v kontrolných skupinách: hematotoxicita, infekcia pri neutropénii, infekcia močovej sústavy, senzorická porucha, pyrexia.

Znaky a príznaky naznačujúce reakciu súvisiacu s infúziou sa hlásili u viac ako 50 % pacientov v klinických skúšaniach a boli pozorované najmä v priebehu podania prvej infúzie, zvyčajne v priebehu prvej až dvoch hodín. Tieto príznaky zahŕňali najmä horúčku, zimnicu a triašku. Ďalšie príznaky zahŕňali začervenanie, angioedém, bronchospazmus, vracanie, nevoľnosť, žihľavku/vyrážku, únavu, bolesť hlavy, dráždenie v hrdle, nádchu, pruritus, bolesť, tachykardiu, hypertenziu, hypotenziu, dyspnoe, dyspepsiu, asténiu a prejavy syndrómu nádorového rozpadu. K závažným reakciám súvisiacim s infúziou (ako je bronchospazmus, hypotenzia) došlo až v 12 % prípadov.

Ďalšie reakcie, ktoré boli v niektorých prípadoch hlásené, boli infarkt myokardu, atriálna fibrilácia, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia. S nižšími alebo neznámymi frekvenciami sa hlásili zhoršenia už prítomných srdcových ochorení, ako sú angina pectoris alebo kongestívne zlyhávanie srdca alebo závažné poruchy srdca (zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, atriálna fibrilácia), pľúcny edém, multiorgánové zlyhávanie, syndróm nádorového rozpadu, syndróm uvoľňovania cytokínov, zlyhávanie obličiek a respiračné zlyhávanie. Incidencia príznakov súvisiacich s infúziou sa podstatne znížila pri následných infúziách a po ôsmich cykloch liečby rituximabom (liečby obsahujúcej rituximab) zodpovedá < 1 % pacientov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

Rituximab vedie k úbytku B-buniek u približne 70 – 80 % pacientov, ale len u menšej časti pacientov sa spájal so znížením sérových imunoglobulínov.

Lokalizované kvasinkové infekcie ako aj herpes zoster boli hlásené v randomizovaných klinických štúdiách s vyššou incidenciou v skupine obsahujúcej rituximab. Závažné infekcie boli hlásené u približne 4 % pacientov liečených rituximabom v monoterapii. Vyššie frekvencie celkových infekcií vrátane infekcií 3. alebo 4. stupňa sa pozorovali počas udržiavacej liečby rituximabom po dobu 2 rokov pri porovnaní s pozorovanou skupinou. Nedochovalo k žiadnej kumulatívnej toxicite, pokiaľ ide o infekcie hlásené v priebehu 2-ročného liečebného obdobia. Okrem toho sa pri liečbe rituximabom hlásili iné závažné vírusové infekcie, buď nové, reaktivované alebo zhoršené, pričom niektoré z nich so smrteľnými následkami. Väčšina pacientov bola liečená rituximabom v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantátu hematopoetických kmeňových buniek. Príkladmi týchto závažných vírusových infekcií sú infekcie spôsobené herpesovými vírusmi (cytomegalovírusom, vírusom *Varicella zoster* a vírusom *Herpes simplex*), JC vírusom (vírusom progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML)) a vírusom hepatitídy C. V klinických skúšaní sa hlásili aj prípady PML so smrteľnými následkami, ku ktorým došlo po progresii ochorenia a opakovanej liečbe. Boli hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B, z ktorých väčšina sa vyskytla u pacientov liečených rituximabom v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou. U pacientov s relapsovanou/refraktérnou CLL bola incidencia infekcie hepatitídy B 3./4. stupňa (reaktívacia a primárna infekcia) 2 % v R-FC vs. 0 % v FC. Progresia Kaposiho sarkómu sa pozorovala u pacientov vystavených rituximabu, u ktorých už bol Kaposiho sarkóm prítomný. K týmto prípadom dochádzalo pri neschválených indikáciách a väčšina pacientov bola HIV-pozitívna.

Hematologické nežiaduce reakcie

V klinických skúšaní s rituximabom v monoterapii podávaným po dobu 4 týždne sa hematologické abnormality vyskytli u malého počtu pacientov a zvyčajne boli mierne a reverzibilné. Závažná (3./4. stupňa) neutropénia bola hlásená u 4,2 %, anémia u 1,1 % a trombocytopenia u 1,7 % pacientov. V priebehu udržiavacej liečby rituximabom trvajúcej až 2 roky sa hlásili leukopénia (5 % vs. 2 %, 3./4. stupňa) a neutropénia (10 % vs. 4 %, 3./4. stupňa) s vyššou incidenciou v porovnaní s pozorovanou skupinou. Incidencia trombocytopenie bola nízka (< 1 %, 3./4. stupňa) a medzi liečebnými skupinami sa nelíšila. Počas liečebného cyklu v štúdiách s rituximabom v kombinácii s chemoterapiou sa hlásili leukopénia 3./4. stupňa (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropénia (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % u predtým neliečenej CLL), pancytopenia (R-FC 3 % vs. FC 1 % u predtým neliečenej CLL) zvyčajne s vyššími frekvenciami v porovnaní len s chemoterapiou. Vyššia incidencia neutropénie u pacientov liečených rituximabom a chemoterapiou sa však nespájala s vyššou incidenciou infekcií a nákaz v porovnaní s pacientmi liečenými len chemoterapiou. Klinické štúdie v prípade predtým neliečenej a relapsovanej/refraktérnej CLL stanovili, že až u 25 % pacientov liečených s R-FC sa neutropénia predĺžila (definované ako počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ od 24 do 42 dní po poslednej dávke) alebo mala neskorý nástup (definovaný ako počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ neskôr ako 42 dní po poslednej dávke u pacientov bez predchádzajúcej predĺženej neutropénie alebo u pacientov, ktorí sa zotavili pred 42. dňom) po liečbe rituximabom plus FC. Nehlásili sa žiadne rozdiely v incidencii anémie. Hlásilo sa niekoľko prípadov neskorej neutropénie, ku ktorým došlo viac ako štyri týždne po poslednej infúzii rituximabu. V klinickej štúdií v prvej línii liečby CLL u pacientov v štádiu C podľa Bineta došlo k viacerým nežiaducim udalostiam v skupine R-FC

v porovnaní so skupinou FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). V klinickej štúdií s relapsovanou/refraktérnou CLL sa trombocytopenia 3./4. stupňa hlásila u 11 % pacientov v skupine R-FC v porovnaní s 9 % pacientov v skupine FC.

V klinických štúdiách s rituximabom u pacientov s Waldenstromovou makroglobulinémiou sa pozorovali prechodné zvýšenia sérových hladín IgM po začiatku liečby, ktoré sa môžu spájať s hyperviskozitou a súvisiacimi príznakmi. Toto prechodné zvýšenie IgM sa zvyčajne vrátilo aspoň na východiskovú úroveň do 4 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Kardiovaskulárne reakcie v priebehu klinických skúšaní s rituximabom v monoterapii boli hlásené u 18,8 % pacientov, pričom najčastejšie hlásenými udalosťami boli hypotenzia a hypertenzia. V priebehu infúzie sa hlásili prípady arytmie 3. alebo 4. stupňa (vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie) a anginy pectoris. V priebehu udržiavacej liečby bola incidencia porúch srdca 3./4. stupňa porovnateľná medzi pacientmi liečenými rituximabom a pacientami v pozorovanej skupine. Poruchy srdca sa hlásili ako závažné nežiaduce udalosti (vrátane atriálnej fibrilácie, infarktu myokardu, zlyhávania ľavej komory, ischémie myokardu) u 3 % pacientov liečených rituximabom v porovnaní s < 1 % pacientov v pozorovanej skupine. V štúdiách vyhodnocujúcich rituximab v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia srdcových arytmií 3. a 4. stupňa, hlavne supraventrikulárnych arytmií, ako sú tachykardia a flutter/fibrilácia predsiení, vyššia v R-CHOP skupine (14 pacienti, 6,9 %) ako v CHOP skupine (3 pacienti, 1,5 %). Ku všetkým týmto arytmiám buď dochádzalo v súvislosti s infúziou rituximabu alebo sa spájali s predisponujúcimi stavmi, ako sú horúčka, infekcia, akútny infarkt myokardu alebo už prítomné respiračné a kardiovaskulárne ochorenie. Nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi skupinami R-CHOP a CHOP v incidencii iných srdcových udalostí 3. a 4. stupňa vrátane srdcového zlyhávania, ochorenia myokardu a prejavov koronárnej choroby srdca. Pri CLL bola celková incidencia porúch srdca 3. alebo 4. stupňa nižšia aj v klinickej štúdií v prvej línii liečby (4 % R-FC, 3 % FC), aj v klinickej štúdií u relapsovaných/refraktérnych stavov (4 % R-FC, 4 % FC).

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, niektoré so smrteľnými následkami.

Neurologické poruchy

V priebehu liečebného obdobia (indukčná fáza liečby zahŕňajúca skupinu R-CHOP po dobu maximálne ôsmich cyklov) štyria pacienti (2 %) liečení v skupine R-CHOP, pričom všetci pacienti mali kardiovaskulárne rizikové faktory, zaznamenali tromboembolické cerebrovaskulárne príhody v priebehu prvého liečebného cyklu. Medzi liečebnými skupinami nebol žiadny rozdiel v incidencii iných tromboembolických príhod. Naopak, u troch pacientov (1,5 %) došlo k cerebrovaskulárnym udalostiam v skupine CHOP, pričom ku všetkým došlo v priebehu obdobia následného sledovania. Pri CLL bola celková incidencia porúch nervového systému 3. alebo 4. stupňa nižšia v klinickej štúdií v prvej línii liečby (4 % R-FC, 4 % FC) aj v klinickej štúdií u relapsovaných/refraktérnych stavov (3 % R-FC, 3 % FC).

Boli hlásené prípady posteriórneho reverzibilného encefalopatického syndrómu (PRES)/reverzibilného posteriórneho leukoencefalopatického syndrómu (RPLS). Znaky a príznaky zahŕňali poruchu videnia, bolesť hlavy, záchvaty a zmenený mentálny stav s asociovanou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS sa musí potvrdiť na základe zobrazovacieho vyšetrenia mozgu. V hlásených prípadoch boli potvrdené rizikové faktory pre PRES/RPLS zahŕňajúce základné ochorenie pacienta, hypertenziu, imunosupresívnu liečbu a/alebo chemoterapiu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálna perforácia, ktorá v niektorých prípadoch viedla k úmrtiu, sa pozorovala u pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom liečených rituximabom. Vo väčšine týchto prípadov sa rituximab podával v kombinácii s chemoterapiou.

Hladiny IgG

V klinickom skúšaní hodnotiacom udržiavaciu liečbu rituximabom pri relapsovanom/refraktérnom folikulárnom lymfóme boli mediány hladín IgG pod dolnou hranicou normy (LLN) (< 7 g/l) po indukčnej liečbe v pozorovanej skupine aj v skupine s rituximabom. V pozorovanej skupine sa medián hladiny IgG následne zvýšil nad LLN, ale zostal konštantný v skupine s rituximabom. Podiel pacientov s hladinami IgG nižšími ako LLN bol približne 60 % v skupine s rituximabom počas 2-ročného liečebného obdobia, zatiaľ čo v pozorovanej skupine sa znížil (36 % po 2 rokoch).

Malý počet spontánnych hlásení a v literatúre opísaných prípadov hypogamaglobulinémie sa pozoroval u pediatrických pacientov liečených rituximabom, pričom niektoré prípady boli závažné a vyžadovali dlhodobú imunoglobulínovú substitučnú liečbu. Následky dlhodobého úbytku B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľnými následkami, boli hlásené veľmi zriedkavo.

Subpopulácie pacientov – rituximab v monoterapii

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov):

Incidencia nežiaducich reakcií všetkých stupňov a nežiaducich reakcií 3./4. stupňa bola u starších pacientov podobná ako incidencia u mladších pacientov (vo veku < 65 rokov).

Pacienti s rozsiahlou nádorovou masou (tzv. bulky disease)

Vyššia incidencia nežiaducich reakcií 3./4. stupňa bola u pacientov s rozsiahlou nádorovou masou ako u pacientov bez rozsiahlej nádorovej masy (25,6 % vs. 15,4 %). Incidencia nežiaducich reakcií akéhokoľvek stupňa bola v týchto dvoch skupinách podobná.

Opakovaná liečba

Percento pacientov hlásiacich nežiaduce reakcie po opätovnej liečbe ďalšími cyklami rituximabu bolo podobné ako percento pacientov hlásiacich nežiaduce reakcie po prvej expozícii (nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa a 3./4. stupňa).

Subpopulácie pacientov – kombinovaná liečba s rituximabom

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Incidencia krvných a lymfatických nežiaducich udalostí 3./4. stupňa bola vyššia u starších pacientov ako u mladších pacientov (vo veku < 65 rokov) s predtým neliečenou alebo relapsovanou/refraktérnou CLL.

Skúsenosti pri DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov

Súhrn bezpečnostného profilu

Multicentrická, otvorená randomizovaná štúdia skúmajúca chemoterapiu podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) s rituximabom alebo bez neho sa uskutočnila u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 6 mesiacov až < 18 rokov) s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu.

Celkovo 309 pediatrických pacientov dostávalo rituximab a bolo zahrnutých do populácie pre analýzu bezpečnosti. Pediatrickým pacientom randomizovaným do skupiny s LMB chemoterapiou s rituximabom, alebo zaradeným do časti štúdie s jednou liečebnou skupinou, bol rituximab podávaný v dávke 375 mg/m² BSA a dostali celkovo šesť i.v. infúzií rituximabu (dve počas každého z dvoch cyklov indukčnej liečby a jednu počas každého z dvoch cyklov konsolidačnej liečby podľa schémy protokolu LMB).

Bezpečnostný profil rituximabu u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 6 mesiacov až < 18 rokov) s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu bol z hľadiska typu, povahy a závažnosti zhodný so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s NHL

a CLL. Pridanie rituximabu k chemoterapii viedlo v porovnaní s chemoterapiou samotnou k zvýšenému riziku niektorých udalostí vrátane infekcií (vrátane sepsy).

Skúsenosti z reumatoidnej artritídy

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil rituximabu pri reumatoidnej artritíde je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a zo sledovaní po uvedení lieku na trh.

Bezpečnostný profil rituximabu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou (RA) je zhrnutý v nižšie uvedených častiach. V klinických skúšaní bolo viac ako 3 100 pacientov liečených najmenej jedným cyklom liečby a títo pacienti boli sledovaní po dobu od 6 mesiacov do viac ako 5 rokov. Približne 2 400 pacientov bolo liečených dvomi alebo viac cyklami liečby, pričom 1 000 bolo liečených 5 alebo viac cyklami. Bezpečnostné informácie získané po uvedení lieku na trh odrážajú očakávaný profil nežiaducich reakcií ako sa pozoroval v klinických skúšaní pre rituximab (pozri časť 4.4).

Pacienti boli liečení 2 x 1 000 mg rituximabu s odstupom dvoch týždňov v kombinácii s metotrexátom (10 – 25 mg/týždeň). Infúzie Rituximabu sa podávali po intravenózne infúzii 100 mg metylprednizolónu. Pacienti tiež 15 dní používali perorálnu liečbu prednizónom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Zoznam nežiaducich reakcií je uvedený v tabuľke 4. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami, ktorých výskyt sa dáva do súvislosti s rituximabom, boli IRR. Celková incidencia IRR v klinických skúšaní bola 23 % pri podaní prvej infúzie a pri následných infúziách klesala. Závažné IRR boli menej časté (0,5 % pacientov) a pozorovali sa hlavne počas úvodného cyklu. Okrem nežiaducich reakcií zaznamenaných v klinických skúšaní pri RA s rituximabom sa po uvedení lieku na trh hlásili aj progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.4) a reakcia podobná sérovej chorobe.

Tabuľka 4 Súhrn nežiaducich reakcií hlásených v klinických skúšaní alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených rituximabom

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest, infekcie močovej sústavy	bronchitída, sinusitída, gastroenteritída, tinea pedis			PML, reaktivácia hepatitídy B	závažná vírusová infekcia ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému		neutropénia ²		neutropénia s neskorým nástupom ³	reakcia podobná sérovej chorobe	
Poruchy imunitného systému	⁴ reakcie súvisiace s infúziou (hypertenzia, nevoľnosť, vyrážka,		⁴ reakcie súvisiace s infúziou (generalizovaný edém, bronchospazmus, sipot,			

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, pruritus, žihľavka, dráždenie v hrdle, návaly tepla, hypotenzia, nádcha, triaška, tachykardia, únava, orofaryngeálna a bolesť, periférny edém, erytém)		laryngeálny edém, angioneurotický edém, generalizovaný pruritus, anafylaxia, anafylaktoidná reakcia)			
Poruchy metabolizmu a výživy		hypercholesterolémia				
Psychické poruchy		depresia, úzkosť				
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	parestézia, migréna, závraty, ischias				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				angína pectoris, fibrilácia predsiení, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu	atriálny flutter	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia, hnačka, gastroezofageálny reflux, ulcerácia úst, bolesť v hornej oblasti brucha				
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia			toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), Stevensov-Johnsonov syndróm ⁶	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia/bolesť kostí a svalov, osteoartritída, burzitída				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgM ⁵	znížené hladiny IgG ⁵				
¹ Pozri tiež časť infekcie nižšie. ² Kategória frekvencie odvodená od laboratórnych hodnôt získaných ako súčasť rutinného laboratórneho monitorovania v klinických skúšaníach. ³ Kategória frekvencie odvodená na základe údajov získaných po uvedení lieku na trh. ⁴ Reakcie, ktoré sa vyskytnú počas podania infúzie alebo do 24 hodín od podania infúzie. Pozri aj Reakcie súvisiace s infúziou nižšie. K IRR môže dochádzať v dôsledku hypersenzitivity a/alebo v dôsledku mechanizmu účinku. ⁵ Zahŕňa pozorovania získané ako súčasť rutinného laboratórneho monitorovania. ⁶ Zahŕňa smrteľné prípady.						

Opakované liečebné cykly

Opakované liečebné cykly sa spájajú s podobným profilom nežiaducich reakcií na liek ako sa pozoroval po prvej expozícii. Miera výskytu všetkých nežiaducich reakcií na liek po prvej expozícii rituximabu bola najvyššia v priebehu prvých 6 mesiacov a potom klesala. Hlavný podiel na nežiaducich reakciách na liek mali IRR (najčastejšie v priebehu prvého liečebného cyklu), zhoršenie RA a infekcie, pričom všetky boli častejšie v priebehu prvých 6 mesiacov liečby.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli po podaní rituximabu boli v klinických skúšaníach IRR (pozri tabuľku 4). Spomedzi 3 189 pacientov liečených rituximabom sa u 1 135 (36 %) vyskytla najmenej jedna IRR, pričom u 733/3 189 (23 %) pacientov došlo k IRR po prvej infúzii pri prvej expozícii rituximabu. Pri následných infúziách incidencia IRR klesala. V klinických skúšaníach došlo k závažnej IRR u menej ako 1 % (17/3 189) pacientov. V klinických skúšaníach nedošlo k žiadnej IRR 4. stupňa CTC a IRR nespôsobili žiadne úmrtie. Podiel udalostí 3. stupňa CTC a IRR vedúcich k ukončeniu účasti v skúšaní sa znižoval s každým cyklom a od 3. cyklu boli zriedkavé. Premedikácia s intravenóznym glukokortikoidom signifikantne redukovala incidencia a závažnosť IRR (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné IRR so smrteľnými následkami boli hlásené po uvedení lieku na trh.

V skúšaní zameranom na hodnotenie bezpečnosti rýchlejšej infúzie rituximabu u pacientov s reumatoidnou artritídou mohli pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA, u ktorých sa nevyskytla závažná IRR v priebehu prvej infúzie alebo do 24 hodín po nej, dostať 2-hodinovú intravenóznú infúziu rituximabu. Pacienti, ktorí mali v anamnéze závažnú reakciu na infúziu pri biologickej liečbe RA boli zo skúšaní vylúčení. Incidencia, typy a závažnosť IRR boli konzistentné s dosiaľ pozorovanými údajmi. Neboli pozorované žiadne závažné IRR.

Infekcie

Celkový výskyt infekcie hlásenej z klinických skúšaní bol približne 94 na 100 pacientorokov u pacientov liečených rituximabom. Infekcie boli hlavne mierne až stredne závažné a spočívali väčšinou v infekciách horných dýchacích ciest a infekciách močových ciest. Výskyt infekcií, ktoré boli závažné alebo si vyžiadali i. v. antibiotickú liečbu, bol približne 4 na 100 pacientorokov. V miere výskytu závažných infekcií sa neprejavil žiaden významný nárast po opakovaných liečebných cykloch rituximabom. Počas klinických skúšaní boli hlásené infekcie dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie) s podobnou incidenciou v ramenách s rituximabom ako v kontrolných ramenách.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s RA liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie so smrteľnými následkami sa hlásili po použití rituximabu na liečbu autoimunitných ochorení. Tie zahŕňali reumatoidnú artritídu a autoimunitné ochorenia mimo schválenej indikácie vrátane systémového lupus erythematosus (SLE) a vaskulitídy.

U pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí boli liečení rituximabom v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou, sa hlásili prípady reaktívacie hepatitídy B (pozri non-Hodgkinov lymfóm). Reaktívacia infekcie hepatitídy B sa veľmi zriedkavo hlásila aj u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení rituximabom (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Závažné kardiologické reakcie boli hlásené v miere 1,3 na 100 pacientorokov u pacientov liečených rituximabom v porovnaní s mierou 1,3 na 100 pacientorokov u pacientov liečených placebom. Podiel pacientov, u ktorých došlo ku kardiologickým reakciám (všetkým alebo závažným) sa s opakovanými cyklami nezvyšoval.

Neurologické udalosti

Boli hlásené prípady posteriórneho reverzibilného encefalopatického syndrómu (PRES)/reverzibilného posteriórneho leukoencefalopatického syndrómu (RPLS). Znaky a príznaky zahŕňali poruchu videnia, bolesť hlavy, záchvaty a zmenený mentálny stav s asociovanou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS sa musí potvrdiť na základe zobrazovacieho vyšetrenia mozgu. V hlásených prípadoch boli potvrdené rizikové faktory pre PRES/RPLS zahŕňajúce základné ochorenie pacienta, hypertenziu, imunosupresívnu liečbu a/alebo chemoterapiu.

Neutropénia

Pri liečbe rituximabom boli pozorované prípady neutropénie, z ktorých väčšina bola prechodná a mierna alebo stredne ťažká. K neutropénii môže dôjsť niekoľko mesiacov po podaní rituximabu (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovaných obdobiach klinických skúšaní sa ťažká neutropénia vyvinula u 0,94 % (13/1 382) pacientov liečených rituximabom a u 0,27 % (2/731) pacientov na placebe.

Po uvedení lieku na trh sa zriedkavo hlásili prípady neutropénie vrátane ťažkej neutropénie s neskorým nástupom a perzistentnej neutropénie, pričom niektoré z nich so smrteľnými infekciami.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľnými následkami, boli hlásené veľmi zriedkavo.

Abnormality v laboratórnych vyšetreniach

Hypogamaglobulinémia (hladina IgG alebo IgM nižšia ako dolná hranica normálneho rozmedzia) sa pozorovala u pacientov s RA liečených rituximabom. Vplyvom nízkych hladín IgG alebo IgM nedošlo k zvýšeniu miery výskytu celkových infekcií alebo závažných infekcií (pozri časť 4.4).

Malý počet spontánnych hlásení a v literatúre opísaných prípadov hypogamaglobulinémie sa pozoroval u pediatrických pacientov liečených rituximabom, pričom niektoré prípady boli závažné a vyžadovali dlhodobú imunoglobulínovú substitučnú liečbu. Následky dlhodobého úbytku B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Skúsenosti z granulomatózy s polyangiitídou (GPA) a mikroskopickej polyangiitídy (MPA)

Indukcia remisie u dospelých (GPA/MPA štúdia 1)

99 dospelých pacientov sa liečilo s cieľom indukcie remisie v GPA/MPA štúdiu 1 s rituximabom (375 mg/m², raz týždenne počas 4 týždňov) a s glukokortikoidmi (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie na liek uvedené v tabuľke 5 boli všetky nežiaduce reakcie, ku ktorým došlo s incidenciou $\geq 5\%$ v skupine s rituximabom a to s vyššou frekvenciou ako v porovnávacjej skupine.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie, ku ktorým došlo po 6 mesiacoch u $\geq 5\%$ dospelých pacientov liečených rituximabom v GPA/MPA štúdiu 1 (Rituximab n = 99), s vyššou frekvenciou ako v porovnávacjej skupine alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	
Infekcia močovej sústavy	7 %
Bronchitída	5 %
Herpes zoster	5 %
Nazofaryngitída	5 %
Závažné vírusové infekcie ¹	neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Trombocytopénia	7 %
Poruchy imunitného systému	
Syndróm uvoľňovania cytokínov	5 %
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hyperkaliémia	5 %
Psychické poruchy	
Nespavosť	14 %
Poruchy nervového systému	
Závraty	10 %
Tras	10 %

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy ciev	
Hypertenzia	12 %
Návaly tepla	5 %
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	12 %
Dyspnoe	11 %
Epistaxa	11 %
Upchatý nos	6 %
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Hnačka	18 %
Dyspepsia	6 %
Zápcha	5 %
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Akné	7 %
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Svalové kŕče	18 %
Artralgia	15 %
Bolesť chrbta	10 %
Svalová slabosť	5 %
Bolesti kostí a svalov	5 %
Bolesť končatín	5 %
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Periférny edém	16 %
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Znížený hemoglobín	6 %

¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh. Pozri tiež časť infekcie nižšie.

Udržiavacia liečba u dospelých (GPA/MPA štúdia 2)

V GPA/MPA štúdiu 2 sa celkovo 57 dospelých pacientov s ťažkými aktívnymi GPA a MPA s ochorením liečilo rituximabom na udržanie remisie (pozri časť 5.1).

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie, ku ktorým došlo u ≥ 5 % dospelých pacientov liečených rituximabom v GPA/MPA štúdiu 2 (Rituximab n = 57) a s vyššou frekvenciou ako v porovnávacej skupine alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	
Bronchitída	14 %
Nádcha	5 %
Závažné vírusové infekcie ¹	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Dyspnoe	9 %
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Hnačka	7 %
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Pyrexia	9 %
Ochorenie podobné chrípke	5 %
Periférny edém	5 %
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Reakcie súvisiace s infúziou ²	12 %

¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh. Pozri tiež časť infekcie nižšie.

² Podrobnosti o reakciách súvisiacich s infúziou sú uvedené v časti popisujúcej vybrané nežiaduce reakcie.

Celkový bezpečnostný profil bol konzistentný s dobre stanoveným bezpečnostným profilom rituximabu v schválených autoimunitných indikáciách vrátane GPA/MPA. Celkovo došlo u 4 % pacientov v skupine s rituximabom k nežiaducim udalostiam vedúcim k ukončeniu liečby. Väčšina nežiaducich udalostí v skupine s rituximabom mala miernu alebo strednú intenzitu. U žiadneho z pacientov v skupine s rituximabom nedošlo k smrteľným nežiaducim účinkom.

Najčastejšie hlásenými udalosťami považovanými za nežiaduce reakcie na liek boli reakcie súvisiace s infúziou a infekcie.

Dlhodobé sledovanie (GPA/MPA štúdia 3)

V dlhodobej pozorovacej bezpečnostnej klinickej štúdií bolo 97 pacientov s GPA a MPA liečených rituximabom (priemerne 8 infúzií [rozsah 1 – 28]) až 4 roky podľa štandardnej praxe a posúdenia lekára. Celkový bezpečnostný profil bol konzistentný s dobre stanoveným bezpečnostným profilom rituximabu pri RA a GPA a MPA a nehlásili sa žiadne nové nežiaduce reakcie.

Pediatrická populácia

Otvorená štúdia s jednou liečebnou skupinou sa uskutočnila u 25 pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Celkové obdobie štúdie pozostávalo z 6-mesačnej fázy indukcie remisie s následným sledovaním (follow-up) trvajúcim od minimálne 18 mesiacov až celkovo do 4,5 roka. Počas fázy následného sledovania bol rituximab podávaný podľa uváženia skúšajúceho lekára (17 z 25 pacientov dostalo dodatočnú liečbu s rituximabom). Povolená bola súbežná liečba inými imunosupresívami (pozri časť 5.1).

Za ADR sa považovali nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou ≥ 10 %. Tieto zahŕňali: infekcie (17 pacientov [68 %] vo fáze indukcie remisie; 23 pacientov [92 %] v celkovom období štúdie), IRR (15 pacientov [60 %] vo fáze indukcie remisie; 17 pacientov [68 %] v celkovom období štúdie) a nauzeu (4 pacienti [16 %] vo fáze indukcie remisie; 5 pacienti [20 %] v celkovom období štúdie).

Počas celkového obdobia štúdie bol bezpečnostný profil rituximabu zhodný s bezpečnostným profilom hláseným počas fázy indukcie remisie.

Bezpečnostný profil rituximabu u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA bol z hľadiska typu, povahy a závažnosti zhodný so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s autoimunitnými ochoreniami vrátane GPA alebo MPA, ktoré sú v schválených autoimunitných indikáciách.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V GPA/MPA štúdií 1 (štúdia zameraná na indukciu remisie u dospelých) sa IRR definovali ako akákoľvek nežiaduca udalosť, ku ktorej dôjde do 24 hodín po infúzii a skúšajúci ju považuje za súvisiacu s infúziou v bezpečnostnej populácii. Z 99 pacientov liečených rituximabom, u 12 (12 %) došlo k najmenej jednej IRR. Všetky IRR boli CTC 1. alebo 2. stupňa. Najčastejšie IRR zahŕňali syndróm uvoľňovania cytokínov, začervenanie, podráždenie hrdla a tras. Rituximab sa podával v kombinácii s intravenóznymi glukokortikoidmi, ktoré môžu redukovať incidencia a závažnosť týchto udalostí.

V GPA/MPA štúdií 2 (štúdia zameraná na udržiavaciu liečbu u dospelých) došlo u 7/57 (12 %) pacientov v rituximabovej skupine k najmenej jednej reakcii súvisiacej s infúziou. Incidencia príznakov IRR bola najvyššia v priebehu podanie prvej infúzie alebo po prvej infúzii (9 %) a znižovala sa s následnými infúziami (< 4 %). Všetky príznaky IRR boli mierne alebo stredne ťažké a väčšina z nich sa patrila do tried orgánových systémov „Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína“ a „Poruchy kože a podkožného tkaniva“.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa hlásené IRR vyskytli prevažne pri prvej infúzii (8 pacientov [32 %]) a ich výskyt klesal v priebehu času s počtom infúzií rituximabu

(20 % pri druhej infúzii, 12 % pri tretej infúzii a 8% pri štvrtej infúzii). Najčastejšími príznakmi IRR hlásenými počas fázy indukcie remisie boli: bolesť hlavy, vyrážka, rinorea a pyrexia (8 % výskyt pri každom príznaku). Pozorované príznaky IRR boli podobné tým, ktoré sú známe u dospelých pacientov s GPA alebo MPA liečených rituximabom. Väčšina IRR bola 1. stupňa a 2. stupňa, boli hlásené dve nezávažné IRR 3. stupňa a neboli hlásené žiadne IRR 4. stupňa alebo 5. stupňa. Jedna závažná IRR 2. stupňa (generalizovaný edém, ktorý ustúpil po liečbe) bola hlásená u jedného pacienta (pozri časť 4.4).

Infekcie

V GPA/MPA štúdiu 1 bola celková miera výskytu infekcie približne 237 na 100 pacientorokov (95 % IS 197 – 285) v prípade 6-mesačného primárneho koncového ukazovateľa. Infekcie boli hlavne mierne až stredne ťažké a pozostávali najmä z infekcií horných dýchacích ciest, herpes zoster a infekcií močovej sústavy. Miera výskytu závažných infekcií bola približne 25 na 100 pacientorokov. Najčastejšie hlásenou závažnou infekciou v rituximabovej skupine bola pneumónia s frekvenciou 4 %.

V GPA/MPA štúdiu 2 zaznamenalo 30/57 (53 %) pacientov v rituximabovej skupine infekcie. Incidencia infekcií všetkých stupňov bola v skupinách podobná. Infekcie boli hlavne mierne až stredne ťažké. Najčastejšie infekcie v rituximabovej skupine zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest, gastroenteritídu, infekcie močovej sústavy a herpes zoster. Incidencia závažných infekcií bola podobná v oboch skupinách (približne 12 %). Najčastejšie hlásenou závažnou infekciou v rituximabovej skupine bola mierna alebo stredne ťažká bronchitída.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA a MPA bolo 91 % hlásených infekcií nezávažných a 90 % bolo miernych až stredne závažných.

Najčastejšie infekcie v celkovom období štúdie boli: infekcie horných dýchacích ciest (upper respiratory tract infections, URTI) (48 %), chrípka (24 %), konjunktivitída (20 %), nazofaryngitída (20 %), infekcie dolných dýchacích ciest (16%), sinusitída (16 %), vírusové URTI (16 %), infekcia ucha (12 %), gastroenteritída (12 %), faryngitída (12 %), infekcia močových ciest (12 %). Závažné infekcie boli hlásené u 7 pacientov (28 %) a zahŕňali: chrípku (2 pacienti [8 %]) a infekciu dolných dýchacích ciest (2 pacienti [8 %]) ako najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s GPA/MPA liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Malignity

V GPA/MPA štúdiu 1 s cieľom dosiahnuť indukcie remisie bola incidencia malignity u pacientov s GPA a MPA liečených rituximabom 2,00 na 100 pacientorokov pri uzavretí zberu dát tohto skúšania podľa bežného postupu (keď posledný pacient dokončil obdobie následného sledovania). Na základe štandardizovaných mier incidencie sa incidencia malignít javí ako podobná s incidenciou, ktorá bola predtým hlásená u pacientov s ANCA-asociovanými vaskulitídami.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov neboli hlásené žiadne malignity počas obdobia následného sledovania trvajúceho až 54 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

V GPA/MPA štúdiu 1 dochádzalo ku kardiovaskulárnym udalostiam v miere približne 273 na 100 pacientorokov (95 % IS 149 – 470) v prípade 6-mesačného primárneho koncového ukazovateľa. Miera výskytu závažných kardiologických udalostí bola 2,1 na 100 pacientorokov (95 % IS 3 – 15). Najčastejšie hlásenými udalosťami boli tachykardia (4 %) a atriálna fibrilácia (3 %) (pozri časť 4.4).

Neurologické udalosti

Boli hlásené prípady posteriórneho, reverzibilného encefalopatického syndrómu (PRES)/reverzibilného, posteriórneho leukoencefalopatického syndrómu (RPLS) pri autoimunitných stavoch. Znaky a príznaky zahŕňali poruchu videnia, bolesť hlavy, záchvaty a zmenený mentálny stav s asociovanou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS sa musí potvrdiť na základe

zobrazovacieho vyšetrenia mozgu. V hlásených prípadoch boli potvrdené rizikové faktory pre PRES/RPLS zahŕňajúce základné ochorenie pacienta, hypertenziu, imunosupresívnu liečbu a/alebo chemoterapiu.

Reaktivácia hepatitídy-B

Malý počet prípadov reaktivácie hepatitídy B, niektoré so smrteľnými následkami, bol hlásený u pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou, ktorí boli liečení rituximabom po uvedení lieku na trh.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia (hladina IgA, IgG alebo IgM nižšia ako dolná hranica normálneho rozmedzia) sa pozorovala u dospelých a pediatrických pacientov s GPA a MPA liečených rituximabom.

V GPA/MPA štúdií skúšaní na dosiahnutie indukcie remisie u dospelých pacientov malo v 6. mesiaci 27 %, 58 % a 51 % pacientov v rituximabovej skupine s normálnymi imunoglobulínovými hladinami v úvode znížené hladiny IgA, IgG a IgM, v príslušnom poradí, v porovnaní s 25 %, 50 % a 46 % v cyklofosfamidovej skupine. Po rozvoji nízkych hladín IgA, IgG alebo IgM nebol výskyt celkových infekcií a závažných infekcií zvýšený.

V GPA/MPA štúdií 2 sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely medzi týmito dvoma liečebnými skupinami alebo pokles hladín celkového imunoglobulínu, IgG, IgM alebo IgA v priebehu celého skúšania.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov bola počas celkového obdobia štúdie u 3/25 (12 %) pacientov hlásená hypogamaglobulinémia ako nežiaduca udalosť, 18 pacientov (72 %) malo dlhodobu (definované ako hladiny Ig pod dolnou hranicou normálnych hodnôt počas aspoň 4 mesiacov) nízke hladiny IgG (15 pacientov z nich malo tiež dlhodobu nízke hladiny IgM). Traja pacienti dostali liečbu intravenóznym imunoglobulínom (IV-IG). Na základe obmedzených údajov nie je možné vyvodit' spoľahlivé závery týkajúce sa toho, či dlhodobu nízke hladiny IgG a IgM viedli k zvýšenému riziku závažnej infekcie u týchto pacientov. Následky dlhodobej deplécie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Neutropénia

V GPA/MPA štúdií 1 sa u 24 % pacientov v rituximabovej skupine (jediný cyklus) a u 23 % pacientov v cyklofosfamidovej skupine vyvinula neutropénia 3. alebo vyššieho stupňa CTC. Neutropénia sa nespájala s pozorovaným zvýšením závažných infekcií u pacientov liečených rituximabom.

V GPA/MPA štúdií 2 bola incidencia neutropénie všetkých stupňov 0 % u pacientov liečených rituximabom vs 5 % u pacientov liečených azatioprínom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľnými následkami, boli hlásené veľmi zriedkavo.

Skúsenosti z pemphigus vulgaris

Súhrn bezpečnostného profilu v PV štúdií 1 (štúdia ML22196) a PV štúdií 2 (štúdia WA29330)

Bezpečnostný profil rituximabu v kombinácii s krátkodobými, nízкодávkovými glukokortikoidmi v liečbe pacientov s pemphigus vulgaris bol skúmaný v 3. fáze randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej, otvorenej klinickej štúdie u pacientov s pemphigus, ktorá zahŕňala 38 pacientov s pemphigus vulgaris (PV) randomizovaných do rituximabovej skupiny (PV štúdia 1). Pacienti randomizovaní do rituximabovej skupiny boli najprv liečení 1 000 mg intravenózne v 1. deň a potom ďalšími 1 000 mg intravenózne v 15. deň klinickej štúdie. V 12. a 18. mesiaci sa podávali udržiavacie dávky 500 mg intravenózne. V čase relapsu pacienti mohli byť liečení 1 000 mg intravenózne (pozri časť 5.1).

V PV štúdií 2, ktorá bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná („double-dummy“), aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť rituximabu v porovnaní s mofetilmykofenolátom (MMF) u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým PV vyžadujúcim podávanie perorálnych kortikosteroidov, dostávalo 67 pacientov s PV liečbu rituximabom (úvodná 1 000 mg i.v. infúzia v 1. deň štúdie a druhá 1 000 mg i.v. infúzia v 15. deň štúdie, ktorej podanie sa zopakovalo v 24. a 26. týždni) počas až 52 týždňov (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil rituximabu pri PV bol v súlade s osvedčeným bezpečnostným profilom v ďalších schválených autoimunitných indikáciách.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pre PV štúdie 1 a 2

Nežiaduce reakcie z PV štúdií 1 a 2 sú uvedené v tabuľke 7. V PV štúdií 1 boli ADRs definované ako nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli v miere $\geq 5\%$ u pacientov s PV liečených rituximabom, s $\geq 2\%$ absolútneho rozdielu v incidencii medzi skupinou liečenou rituximabom a skupinou liečenou štandardnou dávkou prednizónu až do 24. mesiaca. Žiadny pacient neprerušil liečbu kvôli nežiaducim reakciám na liek v PV štúdií 1. V PV štúdií 2 boli ADRs definované ako nežiaduce udalosti vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov v skupine s rituximabom a posúdené ako súvisiace s liečbou.

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie u pacientov s pemphigus vulgaris liečených rituximabom v PV štúdií 1 (až do 24. mesiaca) a v PV štúdií 2 (až do 52. týždňa) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest	infekcia herpetickým vírusom, pásový opar, opar v oblasti úst, konjunktivitída, nazofaryngitída, orálna kandidóza, infekcia močových ciest	Závažné vírusové infekcie ¹
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		kožný papilóm	
Psychické poruchy	pretrvávajúca depresívna porucha	„veľká depresia“ (t. j. depresívna epizóda alebo recidivujúca depresívna porucha), podráždenosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť v hornej oblasti brucha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	pruritus, urtikária, porucha kože	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť kostrových svalov, artralgia, bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, asténia, pyrexia	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	reakcie súvisiace s infúziou ²		

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
<p>¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh. Pozri tiež časť infekcie nižšie.</p> <p>² Reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdiu 1 zahŕňali príznaky nahlásené na ďalšej plánovanej návšteve po každej infúzii a nežiaduce udalosti vyskytujúce sa v deň podania infúzie alebo jeden deň po jej podaní. Najčastejšie príznaky/uprednostňované výrazy pre reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdiu 1 zahŕňali bolesť hlavy, triašku, vysoký krvný tlak, nauzeu, asténiu a bolesť.</p> <p>Najčastejšie príznaky/uprednostňované výrazy pre reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdiu 2 boli dyspnoe, erytém, hyperhidróza, sčervenanie/návaly horúčavy, hypotenzia/nízky krvný tlak a vyrážka/pruritická vyrážka.</p>			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdiu 1 boli časté (58 %). Takmer všetky reakcie súvisiace s infúziou boli mierne až stredne ťažké. Podiel pacientov, u ktorých došlo k reakcii súvisiacej s infúziou, bol 29 % (11 pacientov) po prvej infúzii, 40 % (15 pacientov) po druhej infúzii, 13 % (5 pacientov) po tretej infúzii a 10 % (4 pacienti) po štvrtej infúzii. Žiaden pacient neprerušil liečbu kvôli reakciám súvisiacim s infúziou. Príznaky reakcií súvisiacich s infúziou boli podobného typu a závažnosti ako príznaky u pacientov s RA a GPA/MPA.

V PV štúdiu 2 sa IRR vyskytli hlavne po prvej infúzii a výskyt IRR pri nasledujúcich infúziách klesal: IRR sa vyskytli u 17,9 %, 4,5 %, 3 % a 3 % pacientov po prvej, druhej, tretej a štvrtej infúzii v uvedenom poradí. U 11/15 pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna IRR, išlo o IRR 1. alebo 2. stupňa. U 4/15 pacientov boli hlásené IRR \geq 3. stupňa, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu liečby rituximabom; u troch zo štyroch pacientov sa vyskytli závažné (život ohrozujúce) IRR. Závažné IRR sa vyskytli po prvej (2 pacienti) alebo druhej (1 pacient) infúzii a odzneli po symptomatickej liečbe.

Infekcie

V PV štúdiu 1 u 14 pacientov (37 %) v rituximabovej skupine došlo k infekciám súvisiacim s liečbou v porovnaní s 15 pacientami (42 %) v skupine, ktorej sa podávala štandardná dávka prednizónu. Najčastejšími infekciami v rituximabovej skupine boli infekcie vírusom herpes simplex a herpes zoster, bronchitída, infekcia močovej sústavy, hubová infekcia a konjunktivitída. U troch pacientov (8 %) v rituximabovej skupine došlo celkovo k 5 závažným infekciám (pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*, infekčnej trombóze, medzistavcovej discitíde, pľúcnej infekcii, stafylokokovej sepe) a u jedného pacienta (3 %) v skupine so štandardnou dávkou prednizónu došlo k závažnej infekcii (pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*).

V PV štúdiu 2 sa infekcie vyskytli u 42 pacientov (62,7 %) v skupine s rituximabom. Najčastejšie infekcie v skupine s rituximabom boli infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, orálna kandidóza a infekcia močových ciest. U 6 pacientov (9 %) v skupine s rituximabom sa vyskytli závažné infekcie.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s PV liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Laboratórne abnormality

V PV štúdiu 2 boli v skupine s rituximabom po podaní infúzie veľmi často pozorované prechodné poklesy počtu lymfocytov, zapríčinené znížením populácií T-lymfocytov v periférnej krvi, ako aj prechodný pokles hladiny fosforu. Usúdilo sa, že tieto poklesy boli spôsobené i.v. infúziou metylprednizolónu podanou v rámci premedikácie.

V PV štúdiu 2 boli často pozorované nízke hladiny IgG a veľmi často boli pozorované nízke hladiny IgM; nepreukázalo sa však zvýšené riziko závažných infekcií v dôsledku nízkych hladín IgG alebo IgM.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Z klinických skúšaní u ľudí sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s dávkami, ktoré boli vyššie ako schválená dávka pre intravenóznou formu obsahujúcu rituximab. Najvyššia doteraz testovaná intravenózna dávka rituximabu je 5 000 mg (2 250 mg/m²), testovaná v klinickej štúdií so zvyšovaním dávky u pacientov s CLL. Neidentifikovali sa žiadne ďalšie bezpečnostné signály.

U pacientov, ktorí sa predávkovali, sa musí okamžite prerušiť podávanie infúzie a musia sa dôkladne monitorovať.

Po uvedení lieku na trh bolo hlásených päť prípadov predávkovania rituximabom. Tri prípady nehlásili žiadnu nežiaducu udalosť. Dvoma hlásenými nežiaducimi udalosťami boli príznaky podobné chrípke pri dávke 1,8 g rituximabu a respiračné zlyhanie so smrteľnými následkami pri dávke 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FA01

Ruxience je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab sa špecificky viaže na transmembránový antigén CD20, neglykozylovaný fosfoproteín, ktorý sa nachádza na pre-B lymfocytoch a zreľých B lymfocytoch. Tento antigén sa exprimuje na > 95 % všetkých B-buniek non-Hodgkinových lymfómov.

CD20 sa nachádza na normálnych aj na malígnych B-bunkách, ale nie na hematopoetických kmeňových bunkách, pro-B-bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo v iných normálnych tkanivách. Po naviazaní sa protilátky sa tento antigén neinternalizuje a neuvolňuje sa z bunkového povrchu. CD20 necirkuluje v plazme vo forme voľného antigénu a nedochádza ku kompetícii o naviazanie protilátky.

Fab doména rituximabu sa viaže na CD20 antigén na povrchu B-lymfocytov a prostredníctvom Fc domény môže byť spustená imunitná efektorová funkcia, ktorá vedie k lýze B-buniek. Možné mechanizmy takto sprostredkovanej bunkovej lýzy zahŕňajú cytotoxicitu závislú od komplementu (CDC), ktorá je výsledkom naviazania sa C1q, a bunkovú cytotoxicitu závislú od protilátky (ADCC) sprostredkovanú jedným alebo viacerými Fc γ receptormi na povrchu granulocytov, makrofágov a NK buniek. Preukázalo sa tiež, že naviazanie sa rituximabu na CD20 antigén na B lymfocytoch indukuje bunkovú smrť prostredníctvom apoptózy.

Po podaní prvej dávky rituximabu počty periférnych B-buniek poklesli pod normálnu hodnotu. U pacientov liečených na hematologické malignity obnovovanie B-buniek začalo v priebehu 6 mesiacov po liečbe a vo všeobecnosti dosiahli opäť normálne hodnoty do 12 mesiacov po ukončení liečby, hoci u niektorých pacientov to mohlo trvať dlhšie (až do mediánu času obnovovania 23 mesiacov po indukčnej liečbe). U pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval okamžitý úbytok B-buniek v periférnej krvi po dvoch infúziách v dávke 1 000 mg rituximabu s odstupom 14 dní. Počty B-buniek v periférnej krvi sa začínajú zvyšovať od 24. týždňa a dôkazy o repopulácii sa u väčšiny pacientov pozorujú do 40. týždňa, či už sa rituximab podáva ako monoterapia alebo

v kombinácii s metotrexátom. U malého počtu pacientov došlo k dlhšiemu úbytku periférnych B-buniek trvajúcemu 2 roky alebo dlhšie po poslednej dávke rituximabu. U pacientov s GPA alebo MPA klesol počet B-buniek v periférnej krvi na < 10 buniek/ μ l po dvoch týždňových infúziách rituximabu v dávke 375 mg/m² a u väčšiny pacientov zostal na tejto úrovni až do 6. mesiaca. Väčšina pacientov (81 %) vykazovala prejavy obnovy B-buniek, s počtom > 10 buniek/ μ l v 12. mesiaci, a s nárastom na 87 % pacientov v 18. mesiaci.

Klinické skúsenosti pri non-Hodgkinovom lymfóme a chronickej lymfocytovej leukémii

Folikulárny lymfóm

Monoterapia

Úvodná liečba, 4 dávky raz týždenne

V pivotnom skúšaní bolo 166 pacientov s relapsovaným alebo chemorezistentným B-bunkovým NHL nízkeho stupňa alebo folikulárnym B-bunkovým NHL liečených dávkou 375 mg/m² rituximabu vo forme intravenózneho infúzie raz týždenne počas štyroch týždňov. Celková miera odpovede (ORR) v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat, ITT) bola 48 % (IS₉₅% 41 % – 56 %) so 6 % mierou úplnej odpovede (CR) a 42 % mierou čiastočnej odpovede (PR). Predpokladaný medián času do progresie (TTP) u pacientov s odpoveďou bol 13,0 mesiaca. V analýze podskupín bola ORR vyššia u pacientov s IWF B, C a D histologickými podtypmi ako s IWF A podtypom (58 % vs. 12 %), vyššia u pacientov, ktorých najväčšia lézia mala v najväčšom priemere < 5 cm vs. > 7 cm (53 % vs. 38 %), a vyššia u pacientov s chemosenzitivným relapsom v porovnaní s pacientmi s chemorezistentným relapsom (definovaným ako trvanie odpovede < 3 mesiace) (50 % vs. 22 %). ORR u pacientov, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kostnej drene (ABMT) bola 78 % verzus 43 % u pacientov bez ABMT. Vek, pohlavie, stupeň lymfómu, začiatková diagnóza, prítomnosť alebo neprítomnosť rozsiahlej nádorovej masy, normálna alebo vysoká LDH alebo prítomnosť extranodálneho ochorenia nemali štatisticky významný vplyv (Fisherov exaktný test) na odpoveď na rituximab. Štatisticky významná korelácia sa zaznamenala v miere odpovede u pacientov s infiltráciou kostnej drene. Odpovedalo 40 % pacientov s infiltráciou kostnej drene v porovnaní s 59 % pacientov bez infiltrácie kostnej drene (p = 0,0186). Toto zistenie nebolo podporené postupnou logistickou regresnou analýzou, pri ktorej sa identifikovali nasledovné faktory ako prognostické faktory: histologický typ, východisková bcl-2 pozitivita, rezistencia voči poslednej chemoterapii a rozsiahla nádorová masa.

Úvodná liečba, 8 dávok raz týždenne

V multicentrickom klinickom skúšaní s jedným ramenom bolo 37 pacientov s relapsovaným alebo chemorezistentným B-bunkovým NHL nízkeho stupňa alebo folikulárnym B-bunkovým NHL liečených 8 dávkami 375 mg/m² rituximabu vo forme intravenózneho infúzie raz týždenne. ORR bola 57 % (95 % interval spoľahlivosti (IS); 41 % – 73 %; CR 14 %, PR 43 %) s predpokladaným mediánom TTP 19,4 mesiaca u pacientov s odpoveďou (rozmedzie 5,3 až 38,9 mesiaca).

Úvodná liečba pri rozsiahlej nádorovej mase, 4 dávky raz týždenne

Na základe súhrnných údajov z troch skúšaní 39 pacientov s relapsovanou alebo chemorezistentnou rozsiahlou nádorovou masou (jedna lézia s priemerom \geq 10 cm), B-bunkovým NHL nízkeho stupňa alebo folikulárnym B-bunkovým NHL dostalo štyri dávky 375 mg/m² rituximabu vo forme intravenózneho infúzie raz týždenne. ORR bola 36 % (IS₉₅% 21 % – 51 %; CR 3 %, PR 33 %) s mediánom TTP 9,6 mesiaca u pacientov s odpoveďou (rozmedzie 4,5 až 26,8 mesiaca).

Opakovaná liečba, 4 dávky raz týždenne

V multicentrickom klinickom skúšaní s jedným ramenom sa 58 pacientov s relapsovaným alebo chemorezistentným B-bunkovým NHL nízkeho stupňa alebo folikulárnym B-bunkovým NHL, u ktorých sa dosiahla objektívna klinická odpoveď na predchádzajúci cyklus rituximabu, znova liečilo štyrmi dávkami 375 mg/m² rituximabu vo forme intravenózneho infúzie raz týždenne. Traja z nich dostali dva cykly rituximabu pred vstupom do klinickej štúdie a v klinickej štúdiu dostali tretí cyklus. Dvaja pacienti boli v klinickej štúdiu opakovane liečení dvakrát. Pre 60 opakovaných terapií v klinickej štúdiu bola ORR 38 % (IS₉₅% 26 % – 51 %; 10 % CR, 28 % PR) s predpokladaným

mediánom TTP 17,8 mesiaca u pacientov s odpoveďou (rozsah 5,4 – 26,6). To je priaznivé v porovnaní s TTP dosiahnutým po predchádzajúcom cykle rituximabu (12,4 mesiaca).

Úvodná liečba v kombinácii s chemoterapiou

V otvorenom randomizovanom klinickom skúšaní bolo celkovo 322 predtým neliečených pacientov s folikulárnym lymfómom randomizovaných buď na CVP chemoterapiu (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maximálnej dávky 2 mg v 1. deň a prednizolón 40 mg/m²/deň v 1. – 5. deň) každé 3 týždne počas 8 cyklov alebo na rituximab 375 mg/m² v kombinácii s CVP (R-CVP). Rituximab sa podával v prvý deň každého liečebného cyklu. Celkovo sa liečilo a analyzovalo z hľadiska účinnosti 321 pacientov (162 R-CVP, 159 CVP). Medián následného sledovania pacientov bol 53 mesiacov. R-CVP viedla k signifikantnému prínosu vo vzťahu k CVP pre primárny koncový ukazovateľ, t.j. čas do zlyhania liečby (27 mesiacov vs. 6,6 mesiaca, $p < 0,0001$, log-rank test). Podiel pacientov s odpoveďou nádoru na liečbu (CR, CRu, PR) bol signifikantne vyšší ($p < 0,0001$ Chi-kvadrát test) v R-CVP skupine (80,9 %) ako v CVP skupine (57,2 %). Liečba s R-CVP signifikantne predlžovala čas do progresie ochorenia alebo do úmrtia v porovnaní s CVP, 33,6 mesiaca v porovnaní s 14,7 mesiaca ($p < 0,0001$, log-rank test). Medián trvania odpovede bol 37,7 mesiaca v R-CVP skupine a 13,5 mesiaca v CVP skupine ($p < 0,0001$, log-rank test).

Rozdiel medzi liečebnými skupinami z hľadiska celkového prežívania preukázal signifikantný klinický rozdiel ($p = 0,029$, log-rank test stratifikovaný podľa centra): miery prežívania v 53. mesiaci boli 80,9 % u pacientov v R-CVP skupine v porovnaní so 71,1 % u pacientov v CVP skupine.

Aj výsledky z troch ďalších randomizovaných klinických skúšaní s použitím rituximabu v kombinácii s chemoterapeutickým režimom iným ako CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón- α) preukázali signifikantné zlepšenia podielov odpovedí, parametrov závislých od času, ako aj celkového prežívania. Kľúčové výsledky zo všetkých štyroch klinických štúdií sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Súhrn kľúčových výsledkov zo štyroch randomizovaných klinických štúdií III. fázy hodnotiacich prínos rituximabu v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri folikulárnom lymfóme

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

EFS – Prežívanie bez udalosti

TTP – Čas do progresie ochorenia alebo úmrtia

PFS – Prežívanie bez progresie ochorenia

TTF – Čas do zlyhania liečby

Miery OS – miery celkového prežívania v čase analýz

Udržiavacia liečba

Predtým neliečený folikulárny lymfóm

V prospektívnom, otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom klinickom skúšaní III. fázy dostalo 1 193 pacientov s predtým neliečeným pokročilým folikulárnym lymfómom indukčnú liečbu s R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) alebo R-FCM (n = 44), podľa rozhodnutia skúšajúcich. Celkovo na indukčnú liečbu odpovedalo 1 078 pacientov, z ktorých 1 018 bolo randomizovaných na udržiavaciu liečbu rituximabom (n = 505) alebo na pozorovanie (n = 513). Tieto dve liečebné skupiny boli dobre vyvážené z hľadiska východiskových charakteristík a stavu ochorenia. Udržiavacia liečba rituximabom pozostávala z jednej infúzie rituximabu v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podávala každé 2 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po dobu dva roky.

Vopred špecifikovaná primárna analýza sa uskutočnila s mediánom času pozorovania 25 mesiacov od randomizácie, pričom udržiavacia liečba rituximabom viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky významnému zlepšeniu primárneho koncového ukazovateľa, ktorým bolo skúšajúcim hodnotené prežívanie bez progresie (PFS), pri porovnaní s pozorovanou skupinou u pacientov s predtým neliečeným folikulárnym lymfómom (tabuľka 9).

Signifikantný prínos udržiavacej liečby rituximabom sa pozoroval aj pre sekundárne koncové ukazovatele, ktorými boli prežívanie bez udalosti (EFS), čas do nasledujúcej anti-lymfómovej liečby (TNLT), čas do nasledujúcej chemoterapie (TNCT) a celková miera odpovede (ORR) v čase primárnej analýzy (tabuľka 9).

Údaje z predĺženého následného sledovania pacientov v klinickej štúdii (medián následného sledovania 9 rokov) potvrdili dlhodobý prínos udržiavacej liečby rituximabom vo vzťahu k PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabuľka 9).

Tabuľka 9 Prehľad výsledkov účinnosti udržiavacej liečby rituximabom vs. pozorovanie pri primárnej analýze definovanej v protokole a po 9-ročnom mediáne následného sledovania (finálna analýza)

	Primárna analýza (medián FU: 25 mesiacov)		Finálna analýza (medián FU: 9,0 roka)	
	Pozorovanie n = 513	Rituximab n = 505	Pozorovanie n = 513	Rituximab n = 505
Primárna účinnosť				
Prežívanie bez progresie (medián)	NR	NR	4,06 roka	10,49 roka
log-rank p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
pomer rizík (95 % IS)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
redukcia rizika	50 %		39 %	
Sekundárna účinnosť				
Celkové prežívanie (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-hodnota	0,7246		0,7948	
pomer rizík (95 % IS)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
redukcia rizika	11 %		-6 %	
Prežívanie bez udalosti (medián)	38 mesiacov	NR	4,04 roka	9,25 roka
log-rank p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
pomer rizík (95 % IS)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
redukcia rizika	46 %		36 %	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 roka	NR
log-rank p-hodnota	0,0003		< 0,0001	
pomer rizík (95 % IS)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
redukcia rizika	39 %		34 %	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 roka	NR
log-rank p-hodnota	0,0011		0,0004	
pomer rizík (95 % IS)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
redukcia rizika	40 %		39 %	
Celková miera odpovede*	55 %	74 %	61 %	79 %

	Primárna analýza (medián FU: 25 mesiacov)		Finálna analýza (medián FU: 9,0 roka)	
	Pozorovanie n = 513	Rituximab n = 505	Pozorovanie n = 513	Rituximab n = 505
p-hodnota chi-kvadrát testu pomer šancí (95 % IS)	< 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)		< 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	
Miera úplnej odpovede (CR/CRu)* p-hodnota chi-kvadrát testu pomer šancí (95 % IS)	48 % < 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	67 % < 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	53 % < 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	67 % < 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)

* na konci udržiavacej liečby/pozorovania; výsledok finálnej analýzy je založený na mediáne následného sledovania 73 mesiacov.

FU: následné sledovanie; NR: nedosiahnuté v dobe ukončenia zberu klinických údajov, TNCT: čas do nasledujúcej chemoterapeutickej liečby; TNL: čas do nasledujúcej anti-lymfómovej liečby.

Udržiavacia liečba rituximabom poskytla konzistentný prínos vo všetkých hodnotených vopred definovaných podskupinách: pohlavie (mužské, ženské), vek (< 60 rokov, >= 60 rokov), skóre FLIPI (<= 1, 2 alebo >= 3), indukčná liečba (R-CHOP, R-CVP alebo R-FCM) a bez ohľadu na kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR, CRu alebo PR). Exploratívne analýzy prínosu udržiavacej liečby preukázali menej výrazný účinok u starších pacientov (vo veku > 70 rokov), avšak hodnotená vzorka bola malá.

Relapsovaný/refraktérny folikulárny lymfóm

V prospektívnom, otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom klinickom skúšaní III. fázy bolo 465 pacientov s relapsovaným/refraktérnym folikulárnym lymfómom randomizovaných v prvom kroku na indukčnú liečbu buď CHOP (cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón; n = 231) alebo rituximabom plus CHOP (R-CHOP, n = 234). Tieto dve liečebné skupiny boli dobre vyvážené z hľadiska východiskových charakteristík a stavu ochorenia. Celkovo bolo 334 pacientov, u ktorých sa dosiahla úplná alebo čiastočná remisia po indukčnej liečbe, randomizovaných v druhom kroku na udržiavaciu liečbu rituximabom (n = 167) alebo na pozorovanie (n = 167). Udržiavacia liečba rituximabom pozostávala z jednej infúzie rituximabu 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podávala každé 3 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po dobu dva roky.

Finálna analýza účinnosti zahŕňala všetkých pacientov randomizovaných do oboch častí štúdie. Po mediáne času pozorovania 31 mesiacov pre pacientov randomizovaných na indukčnú fázu liečby, R-CHOP signifikantne zlepšila výsledky pacientov s relapsovaným/refraktérnym folikulárnym lymfómom, keď sa porovnávali s výsledkami CHOP (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10 Indukčná fáza: prehľad výsledkov účinnosti pre CHOP vs. R-CHOP (medián času pozorovania 31 mesiacov)

	CHOP	R-CHOP	p-hodnota	Redukcia rizika ¹⁾
Primárna účinnosť				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Na

¹⁾ Odhady sa vypočítavali podľa pomeru rizík

²⁾ Posledná odpoveď nádoru na liečbu vyhodnocovaná skúšajúcim. „Primárnym“ štatistickým testom pre „odpoveď“ bol použitý test trendu CR verus PR verus žiadna odpoveď (p < 0,0001)

Skratky: NA, nedostupné; ORR: celková miera odpovede; CR: úplná odpoveď; PR: čiastočná odpoveď

U pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu bol medián času pozorovania 28 mesiacov od randomizácie do udržiavacej liečby. Udržiavacia liečba rituximabom viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky signifikantnému zlepšeniu primárneho koncového ukazovateľa, PFS, (čas od randomizácie na udržiavaciu liečbu do relapsu, progresie ochorenia alebo smrti) v porovnaní len s pozorovaním (p < 0,0001 log-rank test). Medián PFS bol 42,2 mesiaca v rituximabovej udržiavacej skupine v porovnaní so 14,3 mesiaca v pozorovacej skupine. Použitím cox modelu regresnej analýzy sa riziko progresie ochorenia alebo úmrtia redukovalo o 61 % udržiavacou liečbou s rituximabom v porovnaní s pozorovaním (95 % IS; 45 % – 72 %). Odhadované miery odpovedí bez progresie

na základe výpočtu podľa Kaplanovej-Meierovej metódy v 12. mesiaci boli 78 % v skupine s udržiavacou liečbou rituximabom vs. 57 % v pozorovacej skupine. Analýza celkového prežívania potvrdila signifikantný prínos udržiavacej liečby rituximabom v porovnaní s pozorovaním ($p = 0,0039$ log-rank test). Udržiavacia liečba rituximabom redukovala riziko úmrtia o 56 % (95 % IS; 22 % – 75 %).

Tabuľka 11 Udržiavacia fáza: prehľad výsledkov účinnosti pre rituximab vs. pozorovanie (medián času pozorovania 28 mesiacov)

Parameter účinnosti	Medián času do udalosti na základe odhadu podľa Kaplanovej-Meierovej metódy (mesiace)			Redukcia rizika
	Pozorovanie (n = 167)	Rituximab (n = 167)	Log-rank p-hodnota	
Prežívanie bez progresie (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0039	56 %
Čas do novej liečby lymfómu	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Prežívanie bez ochorenia ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analýza podskupín 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: nedosiahnuté; ^a: aplikovateľné len u pacientov, ktorí dosiahli CR

Prínos udržiavacej liečby rituximabom sa potvrdil vo všetkých analyzovaných podskupinách, bez ohľadu na indukčný režim (CHOP alebo R-CHOP) alebo kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR alebo PR) (tabuľka 11). Udržiavacia liečba rituximabom signifikantne predlžovala medián PFS u pacientov odpovedajúcich na CHOP indukčnú liečbu (medián PFS 37,5 mesiaca vs. 11,6 mesiaca, $p < 0,0001$), ako aj u pacientov, ktorí odpovedali na R-CHOP indukčnú liečbu (medián PFS 51,9 mesiaca vs. 22,1 mesiaca, $p = 0,0071$). Hoci boli podskupiny malé, rituximabová udržiavacia liečba poskytovala signifikantný prínos vo vzťahu k celkovému prežívaniu u pacientov odpovedajúcich na CHOP, aj u pacientov odpovedajúcich na R-CHOP, hoci na potvrdenie tohto pozorovania je potrebné dlhšie obdobie následného sledovania.

Difúzny veľkobunkový Non-Hodgkinov B-lymfóm u dospelých

V randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní bolo celkovo 399 predtým neliečených starších pacientov (vo veku 60 až 80 rokov) s difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek liečených štandardnou CHOP chemoterapiu (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maximálnej dávky 2 mg v 1. deň a prednizolón 40 mg/m²/deň v 1. – 5. deň) každé 3 týždne počas ôsmich cyklov alebo rituximabom 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab sa podával v prvý deň tohto liečebného cyklu.

Finálna analýza účinnosti zahŕňala všetkých randomizovaných pacientov (197 CHOP, 202 R-CHOP) a mala medián trvania následného sledovania približne 31 mesiacov. Tieto dve liečebné skupiny boli dobre vyvážené z hľadiska východiskových charakteristík ochorenia a stavu ochorenia. Finálna analýza potvrdila, že R-CHOP liečba sa spájala s klinicky relevantným a štatisticky signifikantným zlepšením trvania prežívania bez udalosti (parameter primárnej účinnosti, pričom udalosťami boli úmrtie, relaps alebo progresia lymfómu alebo zavedenie novej anti-lymfómovej liečby) ($p = 0,0001$). Medián trvania prežívania bez udalosti na základe odhadu podľa Kaplanovej-Meierovej metódy bol 35 mesiacov v R-CHOP skupine v porovnaní s 13 mesiacmi v CHOP skupine, čo predstavuje redukciiu rizika o 41 %. V 24. mesiaci boli odhady pre celkové prežívanie 68,2 % v R-CHOP skupine

v porovnaní s 57,4 % v CHOP skupine. Následná analýza trvania celkového prežívania sa uskutočnila s mediánom trvania následného sledovania 60 mesiacov, pričom potvrdila prínos R-CHOP liečby oproti CHOP liečbe ($p = 0,0071$) vyjadrený znížením rizika o 32 %.

Analýza všetkých sekundárnych parametrov (miery odpovede, prežívanie bez progresie, prežívanie bez ochorenia, trvanie odpovede) verifikovala liečebný účinok R-CHOP v porovnaní s CHOP. Miera kompletnej (úplnej) odpovede na liečbu po 8. cykle bola 76,2 % v R-CHOP skupine a 62,4 % v CHOP skupine ($p = 0,0028$). Riziko progresie ochorenia sa zredukovalo o 46 % a riziko relapsu o 51 %. Vo všetkých podskupinách pacientov (pohlavie, vek, IPI upravené podľa veku, Ann Arbor stupeň, ECOG, β_2 mikroglobulín, LDH, albumín, B príznaky, rozsiahla nádorová masa, extranodálne postihnutie, postihnutie kostnej drene) boli miery rizika pre prežívanie bez udalosti a celkové prežívanie (R-CHOP v porovnaní s CHOP) nižšie ako 0,83, respektíve 0,95. R-CHOP sa spájala so zlepšením výsledkov liečby u vysokorizikových aj u nízkorizikových pacientov podľa IPI upraveného podľa veku.

Klinické laboratórne nálezy

Zo 67 pacientov hodnotených na prítomnosť ľudskej protilátky proti myším antigénom (HAMA) sa u žiadneho nezaznamenala reakcia. Z 356 pacientov hodnotených na prítomnosť protilátok proti lieku (ADA) bolo pozitívnych 1,1 % (4 pacienti).

Chronická lymfocytová leukémia

V dvoch otvorených randomizovaných klinických skúšaní bolo celkovo 817 predtým neliečených pacientov a 552 pacientov s relapsovanou/refraktórnou CLL randomizovaných na liečbu buď FC chemoterapiu (fludarabín 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², 1. – 3. deň) každé 4 týždne počas 6 cyklov alebo rituximabom v kombinácii s FC (R-FC). Rituximab bol podávaný v dávke 375 mg/m² v priebehu prvého cyklu jeden deň pred chemoterapiou a v dávke 500 mg/m² v 1. deň každého nasledujúceho liečebného cyklu. Pacienti s relapsovanou/refraktórnou CLL boli vylúčení zo štúdie, ak boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami alebo boli refraktórni (definované ako zlyhanie dosiahnutia čiastočnej remisie na dobu najmenej 6 mesiacov) na fludarabín alebo akýkoľvek nukleozidový analóg. Účinnosť sa analyzovala celkovo u 810 pacientov (403 R-FC, 407 FC) v prvej línii liečby (tabuľka 12a a tabuľka 12b) a u 552 pacientov (276 R-FC, 276 FC) u pacientov s relapsovanou/refraktórnou CLL (tabuľka 13).

V klinickej štúdií v prvej línii liečby pri mediáne času pozorovania 48,1 mesiaca bol medián PFS 55 mesiacov v R-FC skupine a 33 mesiacov v FC skupine ($p < 0,0001$, log-rank test). Analýza celkového prežívania preukázala signifikantný prínos R-FC liečby v porovnaní so samotnou FC chemoterapiou ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabuľka 12a). Prínos vo vzťahu k PFS sa konzistentne pozoroval vo väčšine podskupín pacientov analyzovaných podľa rizika ochorenia v úvode (tzn. Binet štádiá A – C) (tabuľka 12b).

Tabuľka 12a Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Prehľad výsledkov účinnosti rituximabu plus FC vs. FC v monoterapii - medián času pozorovania 48,1 mesiaca

Parameter účinnosti	Medián času do udalosti na základe odhadu podľa Kaplanovej-Meierovej metódy (mesiace)			Redukcia rizika
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-rank p-hodnota	
Prežívanie bez progresie (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0319	27 %
Prežívanie bez udalosti	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Miera odpovede (CR, nPR alebo PR)	72,6 % 16,9 %	85,8 % 36,0 %	< 0,0001 < 0,0001	n.a. n.a.
Miery CR				
Trvanie odpovede*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %

Parameter účinnosti	Medián času do udalosti na základe odhadu podľa Kaplanovej-Meierovej metódy (mesiace)			Redukcia rizika
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-rank p-hodnota	
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Čas do novej liečby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Miera odpovede na liečbu a miery CR sa analyzovali s použitím Chi-kvadrát testu. NR: nedosiahnuté; n.a.: neaplikovateľné

*: aplikovateľné len u pacientov, ktorí dosiahli CR, nPR, PR

**: aplikovateľné len u pacientov, ktorí dosiahli CR

Tabuľka 12b Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Pomer rizík prežívania bez progresie podľa Binet štádia (ITT) – medián času pozorovania 48,1 mesiaca

Prežívanie bez progresie (PFS)	Počet pacientov		Pomer rizík (95 % IS)	p-hodnota (Waldov test, neupravené)
	FC	R-FC		
Binet štádium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet štádium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet štádium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IS: Interval spoľahlivosti

V klinickej štúdiu u pacientov s relapsovanou/refraktórnou CLL bol medián prežívania bez progresie (primárny koncový ukazovateľ) 30,6 mesiaca v R-FC skupine a 20,6 mesiaca v FC skupine ($p = 0,0002$, log-rank test). Prínos vo vzťahu k PFS sa pozoroval v takmer všetkých podskupinách pacientov analyzovaných podľa rizika ochorenia v úvode. Mierne, ale nie významné zlepšenie celkového prežívania sa hlásilo v R-FC skupine v porovnaní s FC skupinou.

Tabuľka 13 Prehľad výsledkov účinnosti pri relapsovej/refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémii pre rituximab plus FC vs. FC v monoterapii (medián času pozorovania 25,3 mesiaca)

Parameter účinnosti	Medián času do udalosti na základe odhadu podľa Kaplanovej-Meierovej metódy (mesiace)			Redukcia rizika
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-rank p-hodnota	
Prežívanie bez progresie (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové prežívanie	51,9	NR	0,2874	17 %
Prežívanie bez udalosti	19,3	28,7	0,0002	36 %
Miera odpovede (CR, nPR alebo PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Miery CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvanie odpovede*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Čas do novej liečby CLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Miera odpovede na liečbu a miery CR sa analyzovali s použitím Chi-kvadrát testu.

*: aplikovateľné len u pacientov, ktorí dosiahli CR, nPR, PR; NR: nedosiahnuté n.a. neaplikovateľné

**: aplikovateľné len u pacientov, ktorí dosiahli CR;

Výsledky z ďalších podporných klinických štúdií používajúcich rituximab v kombinácii s inými chemoterapeutickými režimami (vrátane CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustínu a kladribínu) na liečbu predtým neliečených pacientov a/alebo pacientov s relapsovanou/refraktórnou CLL tiež preukázali vysoké celkové miery odpovede s prínosom vo vzťahu k mieram PFS, hoci s mierne zvýšenou toxicitou (najmä myelotoxicitou). Tieto štúdie podporujú použitie rituximabu s akoukoľvek chemoterapiou.

Údaje od približne 180 pacientov predtým liečených rituximabom preukázali klinický prínos (vrátane CR) a podporujú opakovanú liečbu rituximabom.

Pediatrická populácia

Multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia skúmajúca chemoterapiu podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB chemoterapia) (kortikosteroidy, vinkristín, cyklofosamid, vysokodávkovaný metotrexát, cytarabín, doxorubicín, etopozid a intratekálna liečba trojkombináciou liekov [metotrexát/cytarabín/kortikosteroid]) podávanú samostatne alebo v kombinácii s rituximabom, sa uskutočnila u pediatrických pacientov s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu. Pokročilé štádium je definované ako štádium III so zvýšenou hladinou LDH („B-high“), [LDH > dvojnásobok hornej hranice pracoviskom stanoveného referenčného rozpätia pre dospelých (> Nx2)] alebo akékoľvek štádium IV alebo B-AL. Pacienti boli randomizovaní na podanie LMB chemoterapie, alebo šiestich i.v. infúzií rituximabu v dávke 375 mg/m² BSA v kombinácii s LMB chemoterapiou (dve infúzie počas každého z dvoch cyklov indukčnej liečby a jedna infúzia počas každého z dvoch cyklov konsolidačnej liečby) podľa schémy protokolu LMB. Celkovo 328 randomizovaných pacientov bolo zahrnutých do analýz účinnosti, z ktorých jeden pacient mladší ako 3 roky dostal rituximab v kombinácii s LMB chemoterapiou.

Dve liečebné skupiny, s LMB (LMB chemoterapia) a s R-LMB (LMB chemoterapia s rituximabom), boli dobre vyvážené vzhľadom na východiskové charakteristiky. Medián veku pacientov bol 7 rokov v liečebnej skupine s LMB a 8 rokov v liečebnej skupine s R-LMB. Približne polovica pacientov bola v skupine B (50,6 % v liečebnej skupine s LMB a 49,4 % v liečebnej skupine s R-LMB), v skupine C1 bolo 39,6 % pacientov v oboch liečebných skupinách a v skupine C3 bolo 9,8 % pacientov v liečebnej skupine s LMB a 11,0 % pacientov v liečebnej skupine s R-LMB. Na základe určenia klinického štádia ochorenia („stagingu“) podľa Murphyovej mala väčšina pacientov buď BL štádia III (45,7 % v liečebnej skupine s LMB a 43,3 % v liečebnej skupine s R-LMB), alebo B-AL bez postihnutia CNS (21,3 % v liečebnej skupine s LMB a 24,4 % v liečebnej skupine s R-LMB). Menej ako polovica pacientov (45,1 % v oboch liečebných skupinách) mala postihnutie kostnej drene a väčšina pacientov (72,6 % v liečebnej skupine s LMB a 73,2 % v liečebnej skupine s R-LMB) nemala postihnutie CNS. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo EFS [prežívanie bez udalosti (event-free survival)], pričom udalosť bola definovaná ako výskyt progresívneho ochorenia, recidívy, druhej malignity, úmrtia z akejkoľvek príčiny alebo neprítomnosť odpovede na liečbu preukázaná zistením životaschopných buniek v reziduálnom nádorovom tkanive po druhom cykle CYVE, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli OS [celkové prežívanie (overall survival)] a CR [kompletná remisia (complete remission)].

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze vykonanej pri mediáne sledovania trvajúcom približne 1 rok sa pozorovalo klinicky významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa EFS, pričom odhad miery 1-ročného EFS bol 94,2 % (95 % IS: 88,5 % - 97,2 %) v liečebnej skupine s R-LMB v porovnaní s 81,5 % (95 % IS: 73,0 % - 87,8 %) v liečebnej skupine s LMB a upravený pomer rizík (hazard ratio, HR) na základe Coxovho modelu bol 0,33 (95 % IS: 0,14 - 0,79). Po odporúčaní IDMC [nezávislá komisia pre monitorovanie údajov (independent data monitoring committee)] založenom na tomto výsledku bola randomizácia zastavená a pacienti v liečebnej skupine s LMB mohli prejsť na liečbu rituximabom.

Primárne analýzy účinnosti boli vykonané u 328 randomizovaných pacientov pri mediáne sledovania 3,1 roka. Výsledky sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Prehľad výsledkov primárnej analýzy účinnosti (ITT populácia)

Analýza	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
EFS	28 udalostí	10 udalostí
	p-hodnota 0,0006 na základe jednostranného log-rank testu	
	upravený HR 0,32 na základe Coxovho modelu (90 % IS: 0,17; 0,58)	
Miera 3-ročného EFS	82,3 % (95 % IS: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95 % IS: 89,1 %; 96,7 %)
OS	20 úmrtí	8 úmrtí
	p-hodnota 0,0061 na základe jednostranného log-rank testu	
	upravený HR 0,36 na základe Coxovho modelu (95 % IS: 0,16; 0,81)	
Miera 3-ročného OS	87,3 % (95 % IS: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 % IS: 90,5 %; 97,5 %)
Miera CR	93,6 % (95 % IS: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % IS: 88,8 %; 97,2 %)

Skratky: EFS: prežívanie bez udalosti; OS: celkové prežívanie; CR: úplná remisia

Primárna analýza účinnosti preukázala prínos pridania rituximabu k LMB chemoterapii v porovnaní so samotnou LMB chemoterapiou z hľadiska EFS, pričom HR pre EFS bol 0,32 (90 % IS: 0,17 - 0,58) na základe Coxovej regresnej analýzy upravenej vzhľadom na národnostnú skupinu, histológiu a terapeutickú skupinu. Zatiaľ čo medzi týmito dvoma liečenými skupinami neboli pozorované žiadne väčšie rozdiely v počte pacientov, ktorí dosiahli úplnú remisiu, prínos pridania rituximabu k LMB chemoterapii sa preukázal aj v sekundárnom cieľovom ukazovateli OS, pričom HR pre OS bol 0,36 (95 % IS: 0,16 - 0,81).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s folikulárnym lymfómom a CLL a v pediatrickej populácii vo veku od narodenia do < 6 mesiacov s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinické skúsenosti pri reumatoidnej artritíde

Účinnosť a bezpečnosť rituximabu na zmiernenie znakov a príznakov reumatoidnej artritídy u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na inhibítory TNF sa preukázala v pivotnom, randomizovanom, kontrolovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní (skúšanie 1).

V skúšaní 1 bolo hodnotených 517 pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerovali jeden alebo viaceré inhibítory TNF. Vhodní pacienti mali aktívnu reumatoidnú artritídu diagnostikovanú podľa kritérií Americkej reumatologickej akadémie (American College of Rheumatology, ACR). Rituximab sa podával vo forme dvoch intravenózných infúzií s odstupom 15 dní. Pacienti boli liečení 2 x 1 000 mg intravenóznymi infúziami rituximabu alebo placebo v kombinácii s MTX. Všetci pacienti súbežne dostávali 60 mg perorálneho prednizónu v 2. – 7. deň a 30 mg v 8. – 14. deň po prvej infúzii. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 24. týždni. U pacientov sa sledovali dlhodobé koncové ukazovatele viac ako 24 týždňov, pričom zahŕňali rádiografické hodnotenie po 56 týždňoch a 104 týždňoch. V tomto čase bolo 81 % pacientov z pôvodnej placebo skupiny liečených rituximabom v 24. až 56. týždni v rámci protokolu nezaslepeného predĺženia klinickej štúdie.

Klinické skúšania s rituximabom u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou (pacienti bez predchádzajúcej liečby metotrexátom a pacienti s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát, ale ešte

neliečení inhibítormi TNF-alfa) dosiahli primárne koncové ukazovatele. Rituximab nie je indikovaný na liečbu týchto pacientov, pretože bezpečnostné údaje o dlhodobej liečbe rituximabom nie sú dostatočné, najmä pokiaľ ide o riziko vývoja malignít a PML.

Výsledky z hľadiska aktivity ochorenia

Rituximab v kombinácii s metotrexátom signifikantne zvyšoval podiel pacientov, ktorí dosiahli najmenej 20 % zlepšenie ACR skóre v porovnaní s pacientmi liečenými len metotrexátom (tabuľka 15). Vo všetkých klinických štúdiách v rámci klinického vývoja lieku bol prínos liečby u pacientov podobný nezávisle od veku, pohlavia, plochy povrchu tela, rasy, počtu predchádzajúcich terapií alebo stavu ochorenia.

Klinicky a štatisticky signifikantné zlepšenie sa zaznamenalo aj pre všetky individuálne zložky odpovede ACR (počet citlivých a opuchnutých kĺbov, celkové hodnotenie stavu ochorenia pacientom a lekárom, skóre poškodenia kĺbových funkcií (HAQ), hodnotenie stupňa bolesti a C-reaktívny proteín (mg/dl).

Tabuľka 15 Výsledky klinických odpovedí v čase hodnotenia primárneho koncového ukazovateľa v skúšaní č. 1 (populácia ITT)

	Výsledok†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1 000 mg)
1. skúšanie		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR odpoveď (dobrá/stredná)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Priemerná zmena v DAS	-0,34	-1,83***

† Výsledok v 24. týždni

Signifikantný rozdiel oproti placebo + MTX v čase hodnotenia primárneho koncového ukazovateľa: *** $p \leq 0,0001$

Pacienti liečení rituximabom v kombinácii s metotrexátom mali signifikantne väčšiu redukciu skóre aktivity ochorenia (DAS28) ako pacienti liečení len metotrexátom (tabuľka 15). Podobne, signifikantne viac pacientov liečených rituximabom v kombinácii s metotrexátom ako pacientov liečených metotrexátom v monoterapii dosiahlo dobrú až strednú odpoveď EULAR (Európska liga proti reumatizmu, European League Against Rheumatism) (tabuľka 15).

Rádiografická odpoveď

Štrukturálne poškodenie kĺbov sa hodnotilo na základe rádiografického vyšetrenia a bolo vyjadrené ako zmena v modifikovanom celkovom Sharpovom skóre (mTSS) a v jeho zložkách, skóre erózií a skóre zúženia kĺbovej štrbiny.

V skúšaní 1 u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na jeden alebo viac TNF inhibítorov alebo u pacientov, ktorí netolerovali liečbu jedným alebo viacerými TNF inhibítormi, ktorí boli liečení rituximabom v kombinácii s metotrexátom, sa v 56. týždni preukázala signifikantne nižšia rádiografická progresia ako u pacientov s metotrexátom. Z pacientov, ktorí boli pôvodne liečení len metotrexátom do 56. týždňa, bolo 81 % liečených rituximabom buď ako záchrannou liečbou v 16. – 24. týždni, alebo v predĺžení skúšania. Väčší podielu pacientov liečených pôvodnou liečbou rituximabom a MTX nemal žiadnu erozívnu progresiu v priebehu 56 týždňov (tabuľka 16).

Tabuľka 16 Rádiografické výsledky po 1 roku (populácia mITT)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1 000 mg
Skúšanie 1	(n = 184)	(n = 273)
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote:		
Modifikované celkové Sharpovo skóre	2,30	1,01*
Skóre erózií	1,32	0,60*
Skóre zúženia kĺbovej štrbiny	0,98	0,41**
Podiel pacientov bez rádiografickej progresie	46 %	53 %, NS
Podiel pacientov bez erozívnej zmeny	52 %	60 %, NS

150 pacientov pôvodne randomizovaných na placebo + MTX v skúšaní 1 bolo liečených najmenej jedným cyklom RTX + MTX do jedného roka

* p < 0,05, ** p < 0,001. Skratka: NS, nesignifikantné

Dlhodobu sa pozorovala aj inhibícia rýchlosti progresie poškodenia kĺbov. Rádiografická analýza v 2. roku v skúšaní 1 preukázala signifikantne redukovanú progresiu štrukturálneho poškodenia kĺbov u pacientov liečených rituximabom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s metotrexátom, ako aj signifikantne vyšší podiel pacientov bez progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov počas 2-ročného obdobia.

Výsledky z hľadiska fyzických funkcií a kvality života

Signifikantné redukcie indexu invalidity podľa dotazníka na hodnotenie poškodenia kĺbovej funkcie (HAQ-DI) a skóre únavy (FACIT-Fatigue) sa pozorovali u pacientov liečených rituximabom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s pacientmi liečenými metotrexátom. Podiely pacientov liečených rituximabom vykazujúcich minimálny klinicky významný rozdiel (MCID) v HAQ-DI (definovaný ako pokles individuálneho celkového skóre o > 0,22) bol tiež vyšší ako u pacientov liečených metotrexátom (tabuľka 17).

Preukázalo sa aj signifikantné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím aj so signifikantným zlepšením skóre fyzického zdravia (PHS) a skóre mentálneho zdravia (MHS) na základe SF-36. Okrem toho signifikantne vyšší podiel pacientov dosiahol MCID pre tieto skóre (tabuľka 17).

Tabuľka 17 Výsledky pre funkčné schopnosti a kvalitu života v 24. týždni skúšania 1

Výsledok†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1 000 mg)
	n = 201	n = 298
Priemerná zmena HAQ-DI	0,1	-0,4***
% MCID pre HAQ-DI	20 %	51 %
Priemerná zmena FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
Priemerná zmena PHS na základe SF-36	0,9	5,8***
% MCID pre PHS na základe SF-36	13 %	48 %***
Priemerná zmena MHS na základe SF-36	1,3	4,7**
% MCID pre PHS na základe SF-36	20 %	38 %*

† Výsledok v 24. týždni

Signifikantný rozdiel oproti placebo v dobe hodnotenia primárneho koncového ukazovateľa: * p < 0,05, **p < 0,001,

***p ≤ 0,0001

MCID pre HAQ-DI ≥ 0,22, MCID pre PHS na základe SF-36 > 5,42, MCID pre MHS na základe SF-36 > 6,33

Účinnosť u pacientov séropozitívnych na autoprotilátku (RF a/alebo anti-CCP)

Pacienti séropozitívni na reumatoidný faktor (RF) a/alebo protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (anti-CCP), ktorí sa liečili rituximabom v kombinácii s metotrexátom, vykazovali lepšiu odpoveď v porovnaní s pacientmi negatívnymi pre obidve autoprotilátky.

Výsledky účinnosti u pacientov liečených rituximabom sa analyzovali na základe hodnoty autoprotilátok pred začiatkom liečby. V 24. týždni pacienti séropozitívni na RF a/alebo anti-CCP v úvode mali signifikantne vyššiu pravdepodobnosť dosiahnutia ACR20 a ACR50 odpovedí

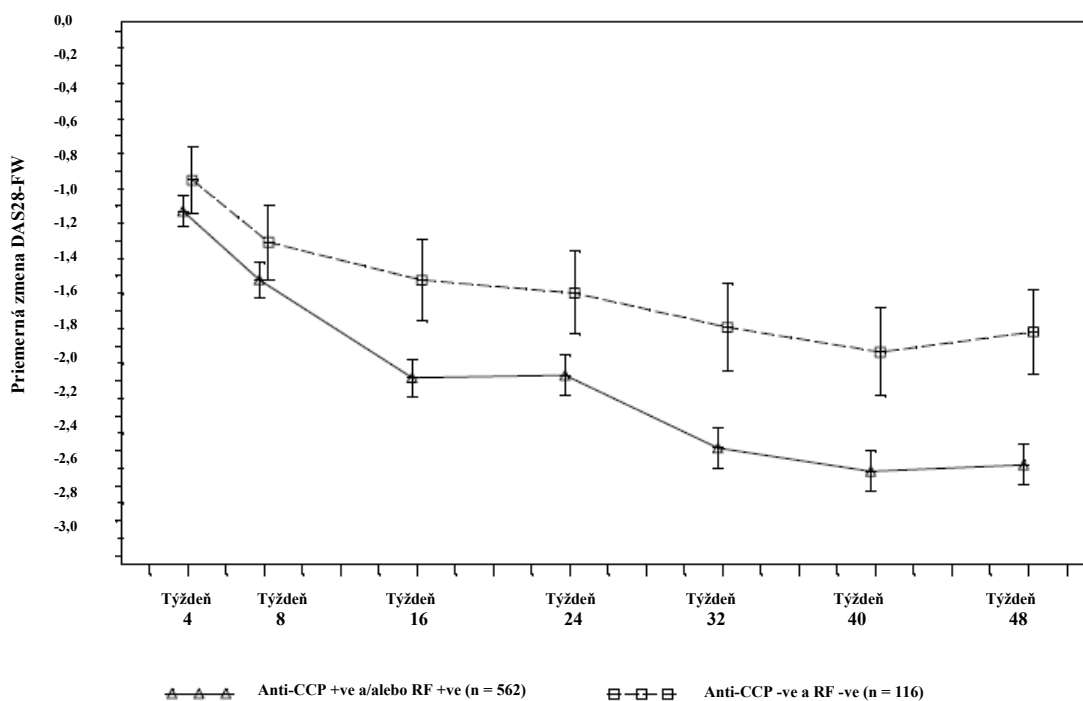
v porovnaní so séronegatívnymi pacientmi ($p = 0,0312$ a $p = 0,0096$) (tabuľka 18). Tieto zistenia sa replikovali v 48. týždni, keď séropozitívnosť na autoprotilátku tiež signifikantne zvyšovala pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede ACR70. V 48. týždni mali séropozitívni pacienti 2 – 3-krát vyššiu pravdepodobnosť dosiahnutia ACR odpovedí ako séronegatívni pacienti. U séropozitívnych pacientov tiež došlo k signifikantne výraznejšiemu poklesu DAS28-FW ako u séronegatívnych pacientov (obrázok 1).

Tabuľka 18 Súhrn účinnosti podľa stavu autoprotilátok v úvode

	24. týždeň		48. týždeň	
	Séropozitívni (n = 514)	Séronegatívni (n = 106)	Séropozitívni (n = 506)	Séronegatívni (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 odpoveď (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Priemerná zmena DAS28-FW	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Úrovně signifikantnosti sú definované ako * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

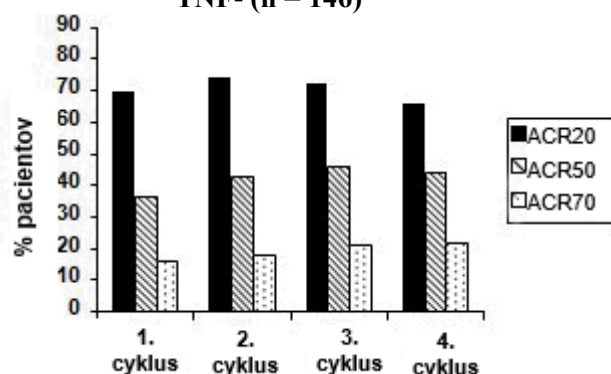
Obrázok 1: Zmena DAS28-FW oproti východiskovej hodnote podľa východiskového stavu autoprotilátok



Dlhodobá účinnosť pri liečbe s opakovanými cyklami

Liečba rituximabom v kombinácii s metotrexátom pri opakovaných cykloch viedla k pretrvávaniu zlepšenia klinických znakov a príznakov RA ako vyplýva z odpovedí ACR, DAS28-FW a EULAR, ktoré bolo preukázané vo všetkých hodnotených populáciách pacientov (obrázok 2). Pozorovalo sa pretrvávajúce zlepšenie fyzických funkcií na základe HAQ-DI skóre a podielov pacientov dosahujúcich MCID pre HAQ-DI.

Obrázok 2: ACR odpovede pre 4 liečebné cykly (24 týždňov po každom cykle (na pacienta, a návštevu)) u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na inhibítory TNF- (n = 146)



Klinické laboratórne nálezy

Celkovo 392/3 095 (12,7 %) pacientov s reumatoidnou artritídou malo pozitívne testy na prítomnosť ADA v klinických štúdiách po liečbe rituximabom. Objavenie sa ADA sa u väčšiny pacientov nespájalo s klinickým zhoršením alebo zvýšením rizika reakcií na následné infúzie. Prítomnosť ADA sa môže spájať so zhoršením reakcií na infúziu alebo alergických reakcií po druhej infúzii v následných cykloch.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s autoimunitnou artritídou. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinické skúsenosti pri granulomatóze s polyangiitídou (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA)

Indukcia remisie u dospelých

V GPA/MPA štúdií 1 bolo celkovo 197 pacientov vo veku 15 rokov alebo starších s ťažkou aktívnou GPA (75 %) a MPA (24 %) zaradených a liečených v randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom, klinickom skúšaní na preukázanie non-inferiority, s aktívnym komparátorom.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na liečbu perorálnym cyklofosfamidom raz denne (2 mg/kg/deň) počas 3 – 6 mesiacov, alebo na liečbu rituximabom (375 mg/m²) raz týždenne počas 4 týždňov. Všetci pacienti v skupine s cyklofosfamidom boli liečení azatioprinom v udržiavacej liečbe počas následného sledovania. Pacienti v oboch skupinách používali 1 000 mg pulzy intravenózneho (IV) metylprednizolónu (alebo ekvivalentnej dávky iného glukokortikoidu) denne po dobu 1 až 3 dní a potom nasledoval perorálny prednizón (1 mg/kg/deň, maximálne 80 mg/deň). Postupné znižovanie dávky prednizónu sa ukončilo po 6 mesiacoch od začiatku liečby v klinickom skúšaní.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo dosiahnutie úplnej remisie v 6. mesiaci definované ako Birminghamove skóre aktivity vaskulitídy pre Wegenerovu granulomatózu (BVAS/WG) s hodnotou 0 a bez liečby glukokortikoidmi. Vopred špecifikovaná hranica non-inferiority pre rozdiel medzi terapiami bola 20 %. Toto skúšanie preukázalo non-inferioritu rituximabu oproti cyklofosfamidu pri dosiahnutí úplnej remisie po 6 mesiacoch (tabuľka 19).

Účinnosť sa pozorovala u pacientov s novodiagnostikovaným ochorením aj u pacientov s relapsom ochorenia (tabuľka 20).

Tabuľka 19 Percento dospelých pacientov, u ktorých sa dosiahla úplná remisia v 6. mesiaci (populácia so zámerom liečiť)**

	Rituximab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Rozdiel medzi liečbami (Rituximab- cyklofosfamid)
Miera	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b IS (-3,2 %, 24,3 %) ^a
– IS = interval spoľahlivosti. – * podľa metódy „worst case imputation“ ^a Preukázala sa non-inferiorita, pretože dolná hranica (-3,2 %) bola vyššia ako vopred stanovená hranica non-inferiority (-20 %). ^b V 95,1 % intervale spoľahlivosti je navyše zohľadnená hodnota alfa 0,001 pre predbežnú analýzu účinnosti.			

Tabuľka 20 Úplná remisia v 6. mesiaci podľa stavu ochorenia

	Rituximab	Cyklofosfamid	Rozdiel (95 % IS)
Všetci pacienti	n = 99	n = 98	
Novodiagnostikovaní	n = 48	n = 48	
S relapsom	n = 51	n = 50	
Úplná remisia			
Všetci pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Novodiagnostikovaní	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6; 15,3)
S relapsom	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

V prípade pacientov s chýbajúcimi údajmi sa aplikovala metóda „worst case imputation“.

Úplná remisia v 12. a 18. mesiaci

V skupine s rituximabom 48 % pacientov dosiahlo úplnú remisiu v 12. mesiaci a 39 % pacientov dosiahlo úplnú remisiu v 18. mesiaci. U pacientov liečených cyklofosfamidom (po ktorom nasledoval azatioprín na udržanie úplnej remisie) 39 % pacientov dosiahlo úplnú remisiu v 12. mesiaci a 33 % pacientov dosiahlo úplnú remisiu v 18. mesiaci. Od 12. mesiaca do 18. mesiaca sa pozorovalo 8 relapsov v rituximabovej skupine v porovnaní so štyrmi v cyklofosfamidovej skupine.

Laboratórne vyšetrenia

Celkovo bolo 23/99 (23 %) pacientov liečených rituximabom zo skúšania s cieľom dosiahnuť indukciu remisie pozitívnych na prítomnosť ADA v 18. mesiaci. Žiadny z 99 pacientov liečených rituximabom nebol pozitívny na prítomnosť ADA pri skríningu. Prítomnosť ADA nemala žiadny zjavný trend alebo negatívny dopad na bezpečnosť alebo účinnosť v klinickom skúšaní s cieľom dosiahnuť indukciu remisie.

Udržiavacia liečba u dospelých

Celkovo 117 pacientov (88 s GPA, 24 s MPA a 5 s renálnou vaskulitídou súvisiacou s prítomnosťou autoprotilátok proti antigénom cytoplazmatických granúl neutrofilných granulocytov (ANCA)) s ochorením v remisii bolo randomizovaných na liečbu azatioprínom (59 pacientov) alebo rituximabom (58 pacientov) v prospektívnej, multicentrickej, kontrolovanej, nezaslepenej klinickej štúdií. Zaradení pacienti mali 21 až 75 rokov a mali novodiagnostikované alebo relapsované ochorenie v úplnej remisii po kombinovanej liečbe glukokortikoidmi a cyklofosfamidom podávaným v pulzoch. Väčšina pacientov bola ANCA-pozitívna pri diagnostikovaní alebo v priebehu ochorenia, a mali histologicky potvrdenú nekrotizujúcu vaskulitídu malých ciev s klinickým fenotypom GPA alebo MPA alebo renálnu ANCA asociovanú vaskulitídu, alebo obe.

Liečba na indukciu remisie zahŕňala intravenózne prednizón, podávaný podľa posúdenia skúšajúceho, ktorému u niektorých pacientov predchádzali pulzy metylprednizolónu a pulzy cyklofosfamidu, pokiaľ sa nedosiahla remisia po 4 až 6 mesiacoch. V tom čase a maximálne do 1 mesiaca po poslednom podaní pulzu cyklofosfamidu boli pacienti náhodne zaradení buď na liečbu rituximabom (dve 500 mg intravenózne infúzie s odstupom dvoch týždňov (v 1. deň a 15. deň), po ktorých nasledovalo 500 mg intravenózne každých 6 mesiacov počas 18 mesiacov) alebo azatioprínom (podávaný perorálne v dávke 2 mg/kg/deň počas 12 mesiacov, potom 1,5 mg/kg/deň počas 6 mesiacov a nakoniec 1 mg/kg/deň počas 4 mesiacov (po týchto 22 mesiacoch sa liečba vysadila)). Liečba prednizónom sa

postupne znižovala a potom sa udržiavala na nízkej dávke (približne 5 mg denne) najmenej 18 mesiacov po randomizácii. Postupné znižovanie dávok prednizónu a rozhodnutie o ukončení liečby prednizónom po 18 mesiacoch boli ponechané na posúdenie skúšajúceho.

Všetci pacienti boli sledovaní do 28. mesiaca (10 mesiacov po poslednej infúzii rituximabu alebo 6 mesiacov po poslednej dávke azatioprínu). Prevencia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* sa vyžadovala pre všetkých pacientov s počtom CD4+ T-lymfocytov nižším ako 250/mm³.

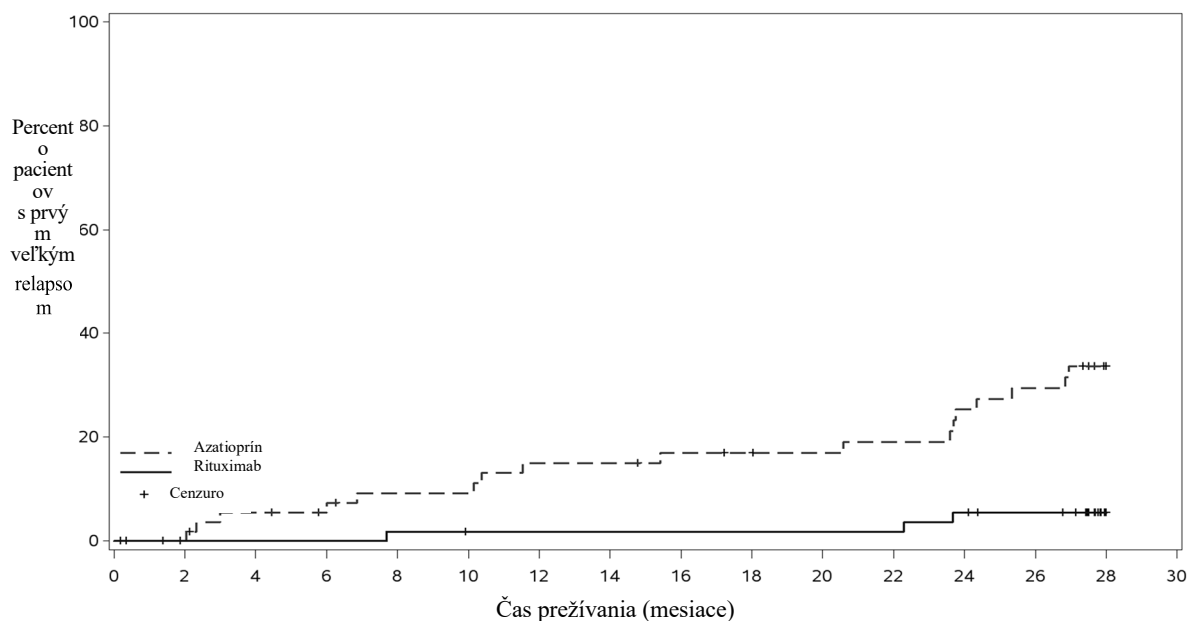
Primárnym koncovým ukazovateľom bol výskyt závažného relapsu v 28. mesiaci.

Výsledky

V 28. mesiaci došlo k závažnému relapsu (definovanému ako znovuobjavenie sa klinických a/alebo laboratórných prejavov aktivity vaskulitídy ([BVAS] > 0), ktorý môže viesť k zlyhávaniu alebo poškodeniu orgánov alebo môže byť život ohrozujúci) u 3 pacientov (5 %) v rituximabovej skupine a u 17 pacientov (29 %) v azatioprínovej skupine (p = 0,0007). Menej závažné relapsy (neohrozujúce život a bez závažného orgánového poškodenia) sa vyskytli u siedmich pacientov v rituximabovej skupine (12 %) a u ôsmich pacientov v azatioprínovej skupine (14 %).

Krivky kumulatívnej miery incidencie ukázali, že čas do prvého závažného relapsu bol dlhší u pacientov s rituximabom od 2. mesiaca, a to trvalo až do 28. mesiaca (obrázok 3).

Obrázok 3: Kumulatívna miera incidencie v čase prvého závažného relapsu



Počet účastníkov so závažným relapsom															
Azatioprín	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
Počet účastníkov s rizikom															
Azatioprín	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 sa cenzurovali v 28. mesiaci, keď u nich nedošlo k žiadnej udalosti.

Laboratórne vyšetrenia

U celkovo 6/34 (18 %) pacientov liečených rituximabom v klinickom skúšaní s udržiavacou liečbou sa vytvorili ADA. Prítomnosť ADA nemala žiadny zjavný trend alebo negatívny dopad na bezpečnosť alebo účinnosť v klinickom skúšaní s udržiavacou liečbou.

Pediatriká populácia

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Štúdia WA25615 (PePRS) bola multicentrická, otvorená, nekontrolovaná štúdia s jednou liečebnou skupinou uskutočnená u 25 pediatrických pacientov (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov) so ťažkou aktívnou GPA alebo MPA. Medián veku pacientov v štúdiu bol: 14 rokov (rozmedzie: 6 - 17 rokov) a väčšina pacientov (20/25 [80 %]) bola ženského pohlavia. Na začiatku štúdie malo celkovo 19 pacientov (76 %) GPA a 6 pacientov (24 %) malo MPA. Osemnásť pacientov (72 %) malo pri zaradení do štúdie novodiagnostikované ochorenie (13 pacientov s GPA a 5 pacientov s MPA) a 7 pacientov malo recidivujúce ochorenie (6 pacientov s GPA a 1 pacient s MPA).

Dizajn štúdie pozostával z úvodnej 6-mesačnej fázy indukcie remisie s následným sledovaním (follow-up) trvajúcim od minimálne 18 mesiacov až do maximálne 54 mesiacov (4,5 roka) celkovo. Pred prvou i.v. infúziou rituximabu sa pacientom intravenózne podával metylprednizolón počas minimálne 3 dní (v dávke 30 mg/kg/deň, pričom sa neprekročil 1 g/deň). Ak to klinický stav vyžadoval, bolo možné i.v. podávanie metylprednizolónu počas ďalších (najviac troch) dní. V rámci režimu indukcie remisie sa podával rituximab v dávke 375 mg/m² BSA raz týždenne počas 4 týždňov, a to v 1., 8., 15. a 22. deň štúdie, v kombinácii s perorálne podávaným prednizolónom alebo prednizónom v dávke 1 mg/kg/deň (maximálne 60 mg/deň), ktorá bola postupne znížená na minimálne 0,2 mg/kg/deň (maximálne 10 mg/deň) do 6. mesiaca. Po fáze indukcie remisie mohli pacienti, podľa uváženia skúšajúceho lekára, dostávať následné infúzie rituximabu v 6. mesiaci alebo po 6. mesiaci na udržanie remisie z hľadiska PVAS a kontrolu aktivity ochorenia (vrátane progresie ochorenia alebo vzplanutia ochorenia).

Všetci 25 pacienti dostali všetky štyri i.v. infúzie podané v týždňových intervaloch počas 6-mesačnej fázy indukcie remisie. Celkovo 24 z 25 pacientov absolvovalo minimálne 18-mesačnú fázu následného sledovania.

Cieľmi tejto štúdie bolo zhodnotiť bezpečnosť, farmakokinetické (FK) parametre a účinnosť rituximabu u pediatrických pacientov s GPA a MPA (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov). Ciele štúdie týkajúce sa účinnosti boli exploračné a principiálne hodnotené pomocou skóre aktivity vaskulitídy detského veku (Pediatric Vasculitis Activity Score, PVAS) (tabuľka 21).

Kumulatívna dávka glukokortikoidu (i.v. a perorálna) do 6. mesiaca:

U 24 z 25 pacientov (96 %) v štúdiu WA25615 sa dosiahlo postupné zníženie dávky glukokortikoidu na 0,2 mg/kg/deň (alebo na ≤ 10 mg/deň, podľa toho, čo bolo nižšie) v alebo do 6. mesiaca podľa protokolom definovanej schémy postupného znižovania dávky perorálneho steroidu.

Zníženie v mediáne celkovej perorálne podávanej dávky glukokortikoidu sa pozorovalo od 1. týždňa (medián = dávka ekvivalentná so 45 mg prednizónu [IQR: 35 - 60]) do 6. mesiaca (medián = 7,5 mg [IQR: 4 - 10]) a zostalo zachované aj v 12. mesiaci (medián = 5 mg [IQR: 2 - 10]) a v 18. mesiaci (medián = 5 mg [IQR: 1 - 5]).

Liečba vo fáze následného sledovania

Počas celkového obdobia štúdie dostali pacienti 4 až 28 infúzií rituximabu (počas až 4,5 roka [53,8 mesiaca]). Pacienti dostávali rituximab v dávke 375 mg/m² raz týždenne počas 4 týždňov približne každých 6 mesiacov, podľa uváženia skúšajúceho lekára. Celkovo 17 z 25 pacientov (68 %) dostalo dodatočnú liečbu rituximabom v 6. mesiaci alebo ju dostávalo po 6. mesiaci až do spoločného dátumu skončenia štúdie (Common Close Out), 14 z týchto 17 pacientov dostávalo dodatočnú liečbu rituximabom medzi 6. mesiacom a 18. mesiacom.

Tabuľka 21: Štúdia WA25615 (PePRS) – Remisia z hľadiska PVAS dosiahnutá do 1., 2., 4., 6., 12. a 18. mesiaca

Študijná návšteva	Počet pacientov s odpoveďou na liečbu v zmysle remisie z hľadiska PVAS* (výskyt odpovede na liečbu [%]) n=25	95 % IS ^a
1 mesiac	0	0,0 %, 13,7 %
2 mesiace	1 (4,0 %)	0,1 %, 20,4 %
4 mesiace	5 (20,0 %)	6,8 %, 40,7 %
6 mesiacov	13 (52,0 %)	31,3 %, 72,2 %
12 mesiacov	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
18 mesiacov	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %

*PVAS 0 a dosiahnutie postupného zníženia dávky glukokortikoidu na 0,2 mg/kg/deň (alebo 10 mg/deň, podľa toho, čo je nižšie), v čase hodnotenia.
^avýsledky účinnosti sú exploračné a pre tieto cieľové ukazovatele sa nevykonalo žiadne formálne štatistické testovanie
 Liečba rituximabom (375 mg/m² x 4 infúzie) až do 6. mesiaca bola rovnaká pre všetkých pacientov. Následná liečba po 6. mesiaci bola na uvážení investigátora.

Laboratórne hodnotenia

U celkovo 4/25 pacientov (16 %) sa vytvorili ADA počas celkového obdobia štúdie. Obmedzené údaje ukazujú, že sa nepozoroval žiadny trend v nežiaducich reakciách hlásených u pacientov s pozitívnymi ADA.

Nezistil sa žiadny zjavný trend alebo negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť v klinických skúšaníach u pediatrických pacientov s GPA a MPA.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom v pediatrickej populácii vo veku < 2 roky so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinické skúsenosti pri pemphigus vulgaris

PV štúdia 1 (štúdia ML22196)

Účinnosť a bezpečnosť rituximabu v kombinácii s krátkodobou liečbou nízkymi dávkami glukokortikoidov (prednizónu) sa hodnotila u novodiagnostikovaných pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemphigom (74 pacientov s pemphigus vulgaris [PV] a 16 pacientov s pemphigus foliaceus [PF]) v tejto randomizovanej, nezaslepanej, kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií. Pacienti boli vo veku od 19 do 79 rokov a predtým sa neliečili na pemphigus. V populácii PV malo 5 (13 %) pacientov v rituximabovej skupine a 3 (8 %) pacienti v skupine so štandardnou dávkou prednizónu stredne ťažké ochorenie a 33 (87 %) pacientov v rituximabovej skupine a 33 (92 %) pacientov v skupine so štandardnou dávkou prednizónu malo ťažké ochorenie podľa závažnosti ochorenia definovanej Harmanovými kritériami.

Pacienti boli stratifikovaní podľa východiskovej závažnosti ochorenia (stredne ťažké alebo ťažké) a randomizovaní sa v pomere 1 : 1 buď na podávanie rituximabu a nízkodávkového prednizónu alebo na štandardnú dávku prednizónu. Pacienti randomizovaní do rituximabovej skupiny dostávali začiatočnú intravenóznú infúziu 1 000 mg rituximabu v 1. deň klinickej štúdie v kombinácii s 0,5 mg/kg/deň perorálneho prednizónu postupne znižovaného v priebehu 3 mesiacov, ak mali stredne ťažké ochorenie alebo 1 mg/kg/deň perorálneho prednizónu postupne znižovaného v priebehu 6 mesiacov, ak mali ťažké ochorenie, a druhú intravenóznú infúziu 1 000 mg v 15. deň štúdie.

V 12. a 18. mesiaci sa podávali udržiavacie infúzie rituximabu v dávke 500 mg. Pacienti randomizovaní do skupiny so štandardnou dávkou prednizónu dostávali najskôr 1 mg/kg/deň perorálneho prednizónu postupne znižovaného v priebehu 12 mesiacov, ak mali stredne ťažké ochorenie alebo 1,5 mg/kg/deň perorálneho prednizónu postupne znižovaného v priebehu 18 mesiacov, ak mali ťažké ochorenie. Pacienti v rituximabovej skupine, u ktorých došlo k relapsu, mohli dostať ďalšiu infúziu rituximabu v dávke 1 000 mg v kombinácii so znovu zavedenou alebo zvýšenou dávkou prednizónu. Infúzie na udržiavaciu liečbu a infúzie v prípade relapsu sa nepodávali skôr ako 16 týždňov po predchádzajúcej infúzii.

Primárnym koncovým ukazovateľom tejto štúdie bola úplná remisia (úplná epitelizácia a absencia nových a/alebo pôvodných lézií) v 24. mesiaci bez používania prednizónovej liečby počas dvoch mesiacov alebo dlhšieho obdobia (CRoff počas ≥ 2 mesiacov).

Výsledky PV štúdie 1

Táto štúdia dokázala štatisticky signifikantne lepšie výsledky liečby rituximabom v kombinácii s nízkodávkovým prednizónom v porovnaní so štandardnou dávkou prednizónu pri dosahovaní CRoff ≥ 2 mesiace v 24. mesiaci u pacientov s PV (pozri tabuľku 22).

Tabuľka 22 Percento PV pacientov, u ktorých došlo k úplnej remisii bez kortikosteroidovej liečby počas dvoch mesiacov alebo dlhšieho obdobia v 24. mesiaci (populácia-PV Intent-to-Treat)

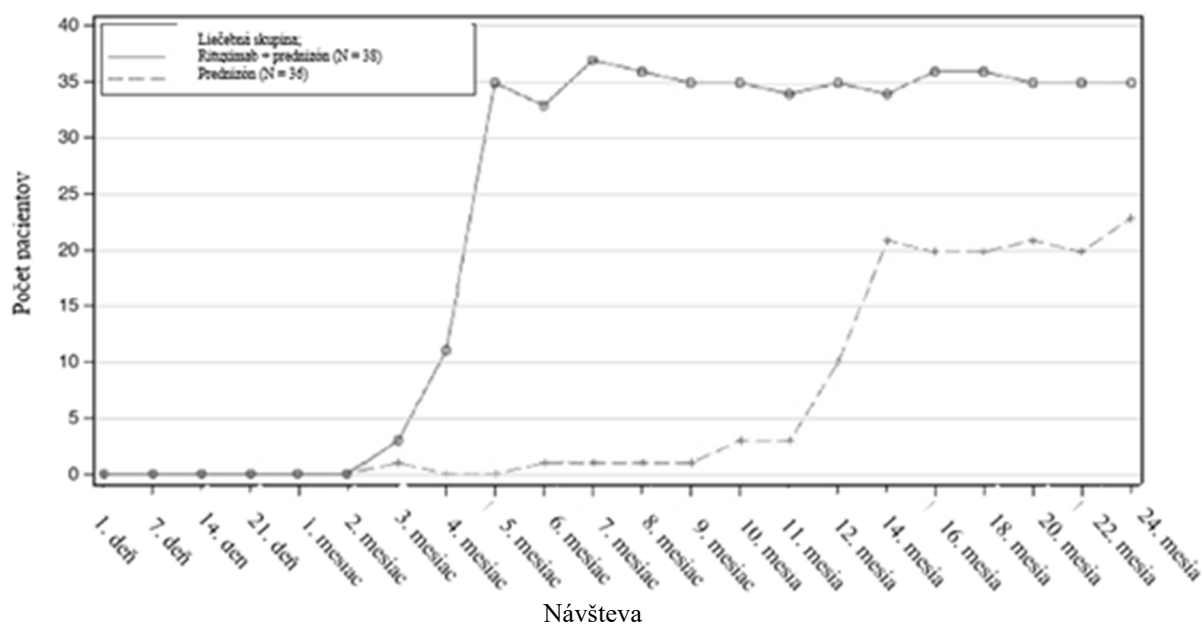
	Rituximab + Prednizón n = 38	Prednizón n = 36	p-hodnota ^a	95 % IS ^b
Počet pacientov s odpoveďou (miera odpovede [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)

^ap-hodnota je odvodená z Fisherovho exaktného testu so strednou korekciou p-hodnoty

^b95 % interval spoľahlivosti je korigovaný Newcombov interval

Počet pacientov liečených rituximabom plus nízkodávkovým prednizónom, ktorým bol prednizón vysadený alebo ostali na minimálnej dávke (denná dávka prednizónu 10 mg alebo menej) v porovnaní s pacientmi na štandardnej dávke prednizónu počas 24-mesačného liečebného obdobia preukazuje steroidy šetriaci účinok rituximabu (obrázok 4).

Obrázok 4: Počet pacientov, ktorí nedostávali kortikosteroidnú liečbu alebo dostávali minimálnu kortikosteroidnú dávku (≤ 10 mg/deň) v priebehu daného času



Retrospektívne post-hoc hodnotenie laboratórnych výsledkov

Celkovo malo 19/34 (56 %) pacientov s PV, ktorí sa liečili rituximabom, pozitívny test na prítomnosť ADA protilátok v 18. mesiaci. Klinická relevancia vytvárania ADA u pacientov s PV liečených rituximabom nie je jasná.

PV štúdia 2 (štúdia WA29330)

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej („double-dummy“), aktívnym komparátorom kontrolovanej, multicentrickej štúdiu sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť rituximabu v porovnaní s mofetilmykofenolátom (MMF) u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým PV, ktorí pri vstupe do štúdie dostávali perorálne prednizón v dávke 60 – 120 mg/deň alebo jeho ekvivalent (1,0 – 1,5 mg/kg/deň) a dávka im bola znížená na 60 alebo 80 mg/deň v 1. deň. Pacienti mali potvrdenú diagnózu PV v priebehu predchádzajúcich 24 mesiacov a preukázaný stredne ťažký až ťažký stav ochorenia (definované ako celkový index aktivity pemfigu, celkové skóre aktivity podľa PDAI \geq 15).

Stotridsaťpäť pacientov bolo randomizovaných na liečbu rituximabom v dávke 1 000 mg podanej v 1. deň, 15. deň, 24. týždeň a 26. týždeň, alebo MMF podávaným perorálne v dávke 2 g/deň počas 52 týždňov v kombinácii s perorálne podávaným prednizónom v dávke 60 alebo 80 mg s cieľom postupného zníženia dávky prednizónu na 0 mg/deň do 24. týždňa.

Primárnym cieľom účinnosti tejto štúdie bolo zhodnotiť v 52. týždni účinnosť rituximabu v porovnaní s MMF v zmysle dosiahnutia pretrvávajúcej kompletnej remisie definovanej ako dosiahnutie vyhojenia lézií bez vzniku nových aktívnych lézií (t. j. skóre aktivity podľa PDAI rovné 0) v období, keď bola dávka prednizónu alebo jeho ekvivalentu 0 mg/deň, a udržanie tejto odpovede na liečbu počas aspoň 16 po sebe nasledujúcich týždňov, počas 52-týždňového obdobia liečby.

Výsledky PV štúdie 2

Štúdia preukázala superioritu rituximabu oproti MMF v kombinácii s postupne znižovanými dávkami perorálnych kortikosteroidov v dosiahnutí kompletnej remisie bez kortikosteroidovej liečby (CRoff) trvajúcej \geq 16 týždňov v 52. týždni u pacientov s PV (tabuľka 23). Väčšina pacientov v mITT populácii (74 %) mala novodiagnostikované ochorenie a 26 % pacientov malo chronické ochorenie (dĺžka trvania ochorenia \geq 6 mesiacov a dostali predchádzajúcu liečbu PV).

Tabuľka 23 Percento pacientov s PV, ktorí dosiahli pretrvávajúcu kompletnú remisiu bez kortikosteroidovej liečby trvajúcu 16 týždňov alebo dlhšie v 52. týždni (modifikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov [Modified Intent-to-Treat Population])

	Rituximab (n = 62)	MMF (n= 63)	Rozdiel (95 % IS)	p-hodnota
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (miera odpovede na liečbu [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %, 45,15 %)	< 0,0001
Počet novodiagnostikovaných pacientov	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Počet pacientov s chronickým ochorením	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		

MMF = mofetilmykofenolát. IS = interval spoľahlivosti.
Pacienti s novodiagnostikovaným ochorením = trvanie ochorenia < 6 mesiacov alebo bez predchádzajúcej liečby PV
Pacienti s chronickým ochorením = trvanie ochorenia \geq 6 mesiacov a dostali predchádzajúcu liečbu PV
Na výpočet p-hodnoty sa použil Cochranov-Mantelov-Haenszelov test.

Analýza všetkých sekundárnych parametrov (zahŕňajúcich kumulatívnu dávku perorálneho kortikosteroidu, celkový počet vzplanutí ochorenia a zmenu v kvalite života súvisiacej so zdravím

hodnotenej pomocou Dermatologického indexu kvality života [Dermatology Life Quality Index]) potvrdila superioritu rituximabu v porovnaní s MMF. Testovanie sekundárnych cieľových parametrov bolo testovaných z dôvodu multiplicity.

Expozícia glukokortikoidu

Kumulatívna dávka perorálneho kortikosteroidu bola významne nižšia u pacientov liečených rituximabom. Medián (min., max.) kumulatívnej dávky prednizónu v 52. týždni bol 2 775 mg (450, 22 180) v skupine s rituximabom v porovnaní so 4 005 mg (900, 19 920) v skupine s MMF ($p = 0,0005$).

Vzplanutie ochorenia

Celkový počet vzplanutí ochorenia bol významne nižší u pacientov liečených rituximabom v porovnaní s pacientmi liečenými MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) a menej pacientov liečených rituximabom malo aspoň jedno vzplanutie ochorenia (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratórne hodnotenia

Do 52. týždňa bolo celkovo 20/63 (31,7 %) pacientov s PV, ktorí boli liečení rituximabom, testovaných pozitívne na ADA (tvorba ADA bola u 19 pacientov vyvolaná liečbou a u 1 pacienta bola zvýšená liečbou). V PV štúdiu 2 sa nezistil žiadny zjavný negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Non-Hodgkinov lymfóm u dospelých

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 298 pacientov s NHL, ktorí dostali jednu alebo viac infúzií rituximabu v monoterapii alebo v kombinácii s CHOP liečbou (použité rituximabové dávky boli v rozsahu od 100 do 500 mg/m²), odhad hodnoty nešpecifického klírensu (CL₁) pre typickú populáciu bol 0,14 l/deň, odhad hodnoty špecifického klírensu (CL₂) pre typickú populáciu bol 0,59 l/deň, na ktorých sa pravdepodobne podieľajú B-bunky alebo nádorová záťaž, a odhad hodnoty distribučného objemu centrálneho kompartmentu (V₁) pre typickú populáciu bol 2,7 l. Odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu rituximabu bol 22 dní (rozsah 6,1 až 52 dní).

Východiskové počty CD19-pozitívnych buniek a veľkosť merateľných nádorových lézií sa podieľali na určitej variabilite v hodnote CL₂ rituximabu v prípade údajov získaných od 161 pacientov, ktorým sa podávalo 375 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v dávkach počas 4 týždňov. Pacienti s vyššími počtami CD19-pozitívnych buniek alebo nádorových lézií mali vyššie hodnoty CL₂. Veľká zložka variability medzi jednotlivcami však pretrvávala pre hodnoty CL₂ po korekcii pre počty CD19-pozitívnych buniek a veľkosť nádorovej lézie. V₁ sa menilo podľa plochy povrchu tela (BSA) a liečby CHOP. Táto variabilita v hodnote V₁ (27,1 % a 19,0 %), na ktorej sa podieľali rozsah BSA (1,53 až 2,32 m²) a súčasná liečba CHOP, bola relatívne malá. Vek, pohlavie a výkonnostný stav podľa WHO nemali žiadny vplyv na farmakokinetiku rituximabu. Z tejto analýzy vyplýva, že od úpravy dávkovania rituximabu podľa ktoréhokoľvek z testovaných kovariantov sa nedá očakávať zmysluplná redukcia jeho farmakokinetickej variability.

Rituximab, podávaný vo forme intravenózneho infúzie v dávke 375 mg/m² v týždňových intervaloch, celkovo 4 dávky 203 pacientom s NHL, ktorí ešte neboli liečení rituximabom, viedol k priemernému C_{max} po štvrtej infúzii v dávke 486 µg/ml (v rozsahu 77,5 až 996,6 µg/ml). Rituximab bol detegovateľný v sére pacientov 3 – 6 mesiacov po ukončení poslednej liečby.

Po podávaní rituximabu v dávke 375 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v týždňových intervaloch, celkovo 8 dávok, 37 pacientom s NHL, sa priemerné C_{max} zvýšilo s každou ďalšou infúziou, v škále od priemerne 243 µg/ml (v rozsahu 16 až 582 µg/ml) po prvej infúzii až do 550 µg/ml (v rozsahu 171 až 1 177 µg/ml) po ôsmej infúzii.

Farmakokinetický profil rituximabu, keď sa podával vo forme 6 infúzií v dávke 375 mg/m² v kombinácii so 6 cyklami chemoterapie CHOP, bol podobný ako farmakokinetický profil pozorovaný pri samostatnom rituximabe.

DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov

V klinickom skúšaní skúmajúcom liečbu DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov bola farmakokinetika (FK) skúmaná v podskupine 35 pacientov vo veku 3 rokov a starších. FK bola porovnateľná medzi dvomi vekovými skupinami (≥ 3 až < 12 rokov vs ≥ 12 až < 18 rokov). Po dvoch infúziách rituximabu v dávke 375 mg/m^2 podaných v každom z dvoch cyklov indukčnej liečby (1. a 2. cyklus), po ktorých nasledovala jedna i.v. infúzia rituximabu v dávke 375 mg/m^2 podaná v každom cykle konsolidačnej liečby (3. a 4. cyklus), bola maximálna koncentrácia najvyššia po štvrtej infúzii (2. cyklus), pričom geometrický priemer maximálnych koncentrácií bol $347 \text{ } \mu\text{g/ml}$, potom sa pozoroval nižší geometrický priemer maximálnych koncentrácií (4. cyklus: $247 \text{ } \mu\text{g/ml}$). Pri tejto dávkovacej schéme sa udržali minimálne („trough“) hladiny [geometrický priemer: $41,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (pred dávkou podanou v 2. cykle; po 1 cykle), $67,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (pred dávkou podanou v 3. cykle, po 2 cykloch) a $58,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (pred dávkou podanou v 4. cykle, po 3 cykloch)]. Medián hodnôt eliminačného polčasu u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších bol 26 dní.

FK charakteristiky rituximabu u pediatrických pacientov s DLBCL/BL/BAL/BLL boli podobné FK charakteristikám pozorovaným u dospelých pacientov s NHL.

Vo vekovej skupine ≥ 6 mesiacov až < 3 roky nie sú k dispozícii údaje o FK, avšak populačný FK predpoklad potvrdzuje porovnateľnú systémovú expozíciu (AUC, C_{trough}) v tejto vekovej skupine v porovnaní s ≥ 3 ročnými (tabuľka 24). Menšia východisková veľkosť nádoru je spojená s vyššou expozíciou v dôsledku nižšieho na čase závislého klírensu, avšak systémové expozície ovplyvnené rôznymi veľkosťami nádoru zostávajú v rozsahu expozície, ktorá bola účinná a mala prijateľný bezpečnostný profil.

Tabuľka 24: Predpokladané FK parametre podľa dávkovacieho režimu rituximabu u pediatrických pacientov s DLBCL/BL/BAL/BLL

Veková skupina	≥ 6 mesiacov až < 3 roky	≥ 3 až < 12 rokov	≥ 12 až < 18 rokov
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC1-4 cykly ($\mu\text{g} \cdot \text{deň/ml}$)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Výsledky sú uvedené ako medián (min - max); C_{trough} je pred podaním dávky cyklu 4.

Chronická lymfocytová leukémia

Rituximab sa podával ako intravenózna infúzia v prvom cykle v dávke 375 mg/m^2 , ktorá sa v každom cykle zvýšila na 500 mg/m^2 , celkovo 5 dávok v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom u pacientov s CLL. Priemerné C_{max} ($n = 15$) bolo $408 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (v rozsahu $97 - 764 \text{ } \mu\text{g/ml}$) po piatej 500 mg/m^2 infúzii a priemerný terminálny polčas bol 32 dní (v rozsahu $14 - 62$ dní).

Reumatoidná artritída

Po dvoch intravenózných infúziách rituximabu v dávke $1\,000 \text{ mg}$ s odstupom dvoch týždňov bol priemerný terminálny polčas $20,8$ dňa (v rozsahu $8,58$ až $35,9$ dní), priemerný systémový klírens bol $0,23 \text{ l/deň}$ (v rozsahu $0,091$ až $0,67 \text{ l/deň}$) a priemerný rovnovážny distribučný objem bol $4,6 \text{ l}$ (v rozsahu $1,7$ až $7,51 \text{ l}$). Populačná farmakokinetická analýza rovnakých údajov poskytla podobné priemerné hodnoty pre systémový klírens $0,26 \text{ l/deň}$ a pre polčas $20,4$ dňa. Populačná farmakokinetická analýza odhalila, že BSA a pohlavie sú najsignifikantnejšími kovariantmi na vysvetlenie variability medzi jednotlivcami vo farmakokinetických parametroch. Po úprave hodnôt v závislosti na BSA mali muži vyšší distribučný objem a rýchlejší klírens ako ženy. Farmakokinetické rozdiely súvisiace s pohlavím sa nepovažujú za klinicky relevantné a nie je potrebné upravovať dávku. Pre pacientov s poškodenou funkciou pečene alebo obličiek nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje.

Farmakokinetika rituximabu sa vyhodnocovala po dvoch intravenózných (IV) dávkach 500 mg a 1 000 mg v 1. a 15. deň v štyroch štúdiách. Vo všetkých štúdiách bola farmakokinetika rituximabu priamo úmerná dávke v rámci študovaného limitovaného rozsahu dávok. Priemerné C_{max} rituximabu v sére po prvej infúzii bolo v rozsahu od 157 do 171 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 500 mg a v rozsahu od 298 do 341 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 1 000 mg. Po druhej infúzii bolo priemerné C_{max} v rozsahu od 183 do 198 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 500 mg a v rozsahu od 355 do 404 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 1 000 mg. Priemerný terminálny eliminačný polčas bol v rozsahu 15 až 16 dní pre skupinu s dávkou 2 x 500 mg a 17 až 21 dní pre skupinu s dávkou 2 x 1 000 mg. Priemerné C_{max} bolo o 16 až 19 % vyššie po druhej infúzii v porovnaní s prvou infúziou pre obe dávky.

Farmakokinetika rituximabu sa vyhodnocovala po dvoch intravenózných dávkach 500 mg a 1 000 mg pri opakovanej liečbe v druhom cykle. Priemerné C_{max} rituximabu v sére po prvej infúzii bolo 170 až 175 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 500 mg a 317 až 370 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 1 000 mg. C_{max} po druhej infúzii bolo 207 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 500 mg a v rozsahu od 377 do 386 $\mu\text{g/ml}$ pre dávku 2 x 1 000 mg. Priemerný terminálny eliminačný polčas po druhej infúzii po druhom cykle bol 19 dní pre dávku 2 x 500 mg a bol v rozsahu 21 až 22 dní pre dávku 2 x 1 000 mg. Farmakokinetické parametre pre rituximab boli v týchto dvoch liečebných cykloch porovnateľné.

Farmakokinetické (PK) parametre v populácii pacientov, ktorí neadekvátne odpovedali na anti-TNF po rovnakom dávkovacom režime (2 x 1 000 mg intravenózne s 2-týždňovým odstupom) boli podobné, s priemernou maximálnou sérovou koncentráciou 369 $\mu\text{g/ml}$ a priemerným terminálnym polčasom 19,2 dňa.

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA)

Populácia dospelých

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov od 97 pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou dostávajúcich 375 mg/m^2 rituximabu raz týždenne, celkovo štyri dávky, bol odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu 23 dní (v rozsahu 9 až 49 dní).

Priemerný klírens rituximabu bol 0,313 l/deň (v rozsahu 0,116 až 0,726 l/deň) a distribučný objem rituximabu bol 4,50 l (v rozsahu 2,25 až 7,39 l). Maximálna koncentrácia počas prvých 180 dní (C_{max}), minimálna koncentrácia na 180. deň (C_{180}) a kumulatívna plocha pod krivkou počas 180 dní (AUC_{180}) boli (medián [rozsah]) 372,6 (252,3 - 533,5) $\mu\text{g/ml}$, 2,1 (0 - 29,3) $\mu\text{g/ml}$ a 10 302 (3 653 - 21 874) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{deň}$, v uvedenom poradí. Farmakokinetické parametre rituximabu u dospelých pacientov s GPA a MPA sa javili podobné ako parametre pozorované u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Pediatriká populácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 25 detí (vo veku 6 - 17 rokov) s GPA a MPA, ktoré dostávali 375 mg/m^2 rituximabu raz týždenne, celkovo štyri dávky, bol odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu 22 dní (rozsah, 11 až 42 dní). Priemerný klírens rituximabu a distribučný objem boli 0,221 l/deň (rozsah, 0,0996 až 0,381 l/deň) a 2,27 l (rozsah 1,43 až 3,17 l), v uvedenom poradí. Maximálna koncentrácia počas prvých 180 dní (C_{max}), minimálna koncentrácia na 180. deň (C_{180}) a kumulatívna plocha pod krivkou počas 180 dní (AUC_{180}) boli (medián [rozsah]) 382,8 (270,6 - 513,6) $\mu\text{g/ml}$, 0,9 (0 - 17,7) $\mu\text{g/ml}$ a 9 787 (4 838 - 20 446) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{deň}$, v uvedenom poradí. FK parametre rituximabu u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA boli podobné FK parametrom u dospelých s GPA alebo MPA, a to po zohľadnení vplyvu plochy povrchu tela na klírens a distribučný objem.

Pemphigus vulgaris

FK parametre u dospelých pacientov s PV, ktorým bola podaná 1 000 mg dávka rituximabu v 1., 15., 168. a 182. deň, sú zhrnuté v tabuľke 25.

Tabuľka 25 Populačná FK u dospelých pacientov s PV z PV štúdie 2

Parameter	Cyklus infúzie	
	1. cyklus po 1 000 mg 1. deň a 15. deň n = 67	2. cyklus po 1 000 mg 168. deň a 182. deň n = 67
Terminálny polčas (dni) Medián (Rozsah)	21,0 (9,3 - 36,2)	26,5 (16,4 - 42,8)
Klírens (l/deň) Priemer (Rozsah)	391 (159 - 1 510)	247 (128 - 454)
Distribučný objem v centrálnom kompartmente (l) Priemer (Rozsah)	3,52 (2,48 - 5,22)	3,52 (2,48 - 5,22)

Po prvých dvoch podaniach rituximabu (v 1. a 15. deň, čo zodpovedá 1. cyklu) boli FK parametre rituximabu u pacientov s PV podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s GPA/MPA a u pacientov s RA. Po posledných dvoch podaniach (v 168. a 182. deň, čo zodpovedá 2. cyklu) bol klírens rituximabu znížený, zatiaľ čo distribučný objem v centrálnom kompartmente zostal nezmenený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rituximab sa ukázal byť vysoko špecifický voči CD20 antigénu na B-bunkách. Štúdie toxicity na makakoch nepreukázali žiadny iný účinok ako očakávaný farmakologický úbytok B-buniek v periférnej krvi a lymfatickom tkanive.

Štúdie vývojovej toxicity sa uskutočňovali na makakoch v dávkach do 100 mg/kg (liečba v gestačných dňoch 20 – 50) a neodhalili žiadny dôkaz o toxicite pre plod spôsobenej rituximabom. Pozoroval sa však od dávky závislý farmakologický úbytok B-buniek v lymfatických orgánoch plodu, ktorý pretrvával aj postnatálne a bol sprevádzaný poklesom hladín IgG u postihnutých novonarodených zvierat. Počet B-buniek sa u týchto zvierat vrátil na normálnu úroveň do 6 mesiacov po narodení a nemal negatívny vplyv na odpoveď na imunizáciu.

Neuskutočňovali sa štandardné testy na preskúmanie mutagenity, pretože takéto testy pre túto molekulu nie sú relevantné. Na stanovenie karcinogénneho potenciálu rituximabu sa neuskutočňovali žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách.

Neuskutočňovali sa špecifické štúdie na stanovenie účinkov rituximabu na fertilitu. V štúdiách všeobecnej toxicity na makakoch sa nepozorovali žiadne škodlivé účinky na reprodukčné orgány u samčiek alebo samičiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
Histidínium-chlorid monohydrát
Edetan disodný

Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Ruxience a polyvinylchloridovými alebo polyetylénovými vakmi alebo infúznymi súpravami.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

24 mesiacov

Nariedený liek

- Po aseptickom nariadení v roztoku chloridu sodného
Infúzny roztok Ruxience pripravený v 0,9 % roztoku chloridu sodného je fyzikálne a chemicky stabilný 35 dní pri teplote 2 °C – 8 °C plus ďalších 24 hodín pri teplote ≤ 30 °C.
- Po aseptickom nariadení v D-glukózovom roztoku
Infúzny roztok Ruxience pripravený v 5 % roztoku D-glukózy je fyzikálne a chemicky stabilný 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C plus ďalších 24 hodín pri teplote ≤ 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávaní a podmienky uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a normálne nemajú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa nariadenie neuskutočňovalo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Nádobu uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ruxience 100 mg infúzny koncentrát

Číre sklenené injekčné liekovky I. typu s chlórbutylovou gumenou zátkou obsahujúce 100 mg rituximabu v 10 ml.
Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku.

Ruxience 500 mg infúzny koncentrát

Číre sklenené injekčné liekovky I. typu s chlórbutylovou gumenou zátkou obsahujúce 500 mg rituximabu v 50 ml.
Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ruxience sa dodáva v sterilných, jednorazových, nepyrogných injekčných liekovkách bez prítomnosti konzervačných látok.

Na prípravu Ruxience použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. Asepticky vytiahnite potrebné množstvo Ruxience a nariedte ho na vypočítanú koncentráciu 1 až 4 mg/ml rituximabu do infúzneho vaku obsahujúceho sterilný, nepyrogénny injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % D-glukózu vo vode. Na premiešanie roztoku jemne prevráťte vak, aby sa nevytvárala pena. Pri príprave roztokov sa musí dbať na dôkladne dodržiavanie sterility. Keďže tento liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky alebo bakteriostatiká, musí sa používať aseptická metóda. Pred podaním sa parenterálne lieky musia vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo nemajú zmenenú farbu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Ruxience 100 mg infúzny koncentrát

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg infúzny koncentrát

EU/1/20/1431/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Neonkologické indikácie:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby všetci lekári, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať Ruxience, dostali nasledovné:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Informácie pre lekára

Informácie pre pacienta

Kartu s upozornením pre pacienta

Informácie pre lekára o Ruxience musia obsahovať nasledovné kľúčové elementy:

- Nutnosť dôkladného dohľadu počas podávania v prostredí, v ktorom je okamžite dostupné kompletne resuscitačné vybavenie.
- Nutnosť urobiť vyšetrenia na infekcie, imunosupresiu, skontrolovať predchádzajúce/súčasné lieky ovplyvňujúce imunitný systém a anamnézu nedávnych alebo plánovaných očkovaní pred liečbou Ruxience.
- Nutnosť monitorovať pacientov z hľadiska infekcií, najmä PML, počas liečby Ruxience a po nej.
- Podrobné informácie o riziku PML, nevyhnutnosť včasnej diagnostiky PML a vhodné prostriedky na diagnostiku PML.
- Nutnosť informovať pacientov o riziku infekcií a PML vrátane príznakov, ktoré majú poznať a toho, že je nutné okamžite kontaktovať lekára, ak sa niektoré z nich vyskytnú.
- Nutnosť poskytnúť pacientom kartu s upozornením pre pacienta s každou infúziou

Informácie pre pacienta o Ruxience musia obsahovať nasledovné kľúčové elementy:

- Podrobné informácie o riziku infekcií a PML
- Informácie o prejavoch a príznakoch infekcií, najmä PML, a o potrebe okamžite vyhľadať lekára, ak sa u nich nejaké objavia.
- Dôležitosť zdieľať tieto informácie s ich partnerom alebo opatrovateľom.
- Informácie v karte s upozornením pre pacienta

Karta s upozornením pre pacienta pre Ruxience má pri neonkologických indikáciách obsahovať nasledovné kľúčové elementy:

- Nutnosť nosiť kartu stále so sebou a ukazovať ju všetkým ošetrovujúcim zdravotníckym pracovníkom
- Varovanie o riziku infekcií a PML vrátane príznakov
- To, že pacienti musia v prípade výskytu príznakov kontaktovať zdravotníckeho pracovníka

Onkologické indikácie:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby všetci lekári, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať Ruxience, dostali nasledovné:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Informácie pre lekára

Informácie pre lekára o Ruxience musia obsahovať nasledovné kľúčové elementy:

- Informáciu, že produkt sa má podávať len intravenózne, aby sa zabránilo chybám súvisiacim so spôsobom podávania.

Pred distribuovaním informácií pre lekárov, informácií pre pacientov a karty s upozornením pre pacienta ich musí schváliť kompetentná národná autorita.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxience 100 mg infúzny koncentrát

rituximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka obsahuje 10 mg/ml rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

L-histidín, histidínium-chlorid monohydrát, edetan disodný, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

infúzny koncentrát

100 mg/10 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po nariadení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Nádobu uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1431/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ruxience 100 mg sterilný koncentrát

rituximab

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. po nariadení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg/10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxience 500 mg infúzny koncentrát

rituximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka obsahuje 10 mg/ml rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

L-histidín, histidínium-chlorid monohydrát, edetan disodný, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

infúzny koncentrát

500 mg/50 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po nariadení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Nádobu uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1431/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ruxience 500 mg sterilný koncentrát

rituximab

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po nariadení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 mg/50 ml

6. INÉ

TEXT KARTY S UPOZORNENÍM PRE PACIENTA PRE NEONKOLOGICKÉ INDIKÁCIE

<p style="text-align: center;"><u>Karta s upozornením pre pacientov s neonekologickými ochoreniami liečených Ruxience</u></p> <p>Prečo som dostal/-a túto kartu?</p> <p>Tento liek môže spôsobiť, že budete náchylnejší/náchylnejšia na infekcie. V tejto karte nájdete:</p> <ul style="list-style-type: none">• Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Ruxience• Aké sú prejavy infekcie• Čo máte robiť, ak si myslíte, že ste mohli dostať infekciu. <p>Na zadnej strane karty je uvedené aj vaše meno, meno lekára a jeho telefónne číslo.</p> <p>Čo mám s touto kartou robiť??</p> <ul style="list-style-type: none">• Túto kartu noste vždy pri sebe, napríklad v peňaženke alebo v kabelke.• Túto kartu ukážte každému lekárovi, zdravotnej sestre alebo zubárovi, ktorých navštívite - nielen špecialistovi, ktorý vám predpisuje Ruxience. <p>Túto kartu noste so sebou 2 roky po poslednej dávke Ruxience. Je to z dôvodu, že vedľajšie účinky sa môžu vyvinúť aj niekoľko mesiacov po liečbe.</p> <p>Kedy nemám dostať Ruxience?</p> <p>Ruxience nedostanete, keď máte aktívnu infekciu alebo závažný problém s imunitným systémom.</p> <p>Ak teraz užívate alebo ste predtým užívali lieky, ktoré môžu mať vplyv na imunitný systém, vrátane chemoterapie, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.</p> <p>Aké sú prejavy infekcie?</p> <p>Dávajte pozor na nasledovné možné prejavy infekcie:</p> <ul style="list-style-type: none">• horúčka alebo pretrvávajúci kašeľ,• zníženie hmotnosti,• bolesť bez toho, aby ste sa poranili,• celkový stav nepohody alebo malátnosť. <p>Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte lekárovi</p>	<p>Čo ešte potrebujem vedieť??</p> <p>Ruxience môže zriedkavo spôsobiť závažnú infekciu mozgu, ktorá sa nazýva „progresívna multifokálna leukoencefalopatia“ alebo PML. To môže mať smrteľné následky.</p> <ul style="list-style-type: none">• Prejavy PML zahŕňajú:<ul style="list-style-type: none">- zmätenosť, strata pamäte alebo problémy s myslením,- strata rovnováhy alebo zmena spôsobu chôdze alebo reči,- zoslabnutie alebo slabosť na jednej strane tela,- rozmazané videnie alebo strata zraku. <p>Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre. Musíte im povedať aj to, že sa liečite s Ruxience.</p> <p>Kde môžem získať viac informácií?</p> <p>Pre viac informácií si pozrite písomnú informáciu pre používateľa pre Ruxience.</p> <p>Dátum začiatku liečby a kontaktné údaje</p> <p>Dátum poslednej infúzie:</p> <hr/> <p>Dátum prvej infúzie:</p> <hr/> <p>Meno pacienta:</p> <hr/> <p>Meno lekára:</p> <hr/> <p>Kontaktné údaje lekára:</p> <hr/> <p>Pred návštevou zdravotníckeho pracovníka sa uistite, že máte zoznam všetkých svojich liekov.</p> <p>Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa informácií na tejto karte, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.</p>
--	---

alebo zdravotnej sestre.

**Musíte im povedať aj to, že sa liečite
Ruxience.**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Ruxience 100 mg infúzny koncentrát
Ruxience 500 mg infúzny koncentrát
rituximab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Ruxience a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ruxience
3. Ako používať Ruxience
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ruxience
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ruxience a na čo sa používa

Čo je Ruxience

Ruxience obsahuje liečivo „rituximab“. Tento typ proteínu sa nazýva „monoklonálna protilátka“. Viaže sa na povrch určitého typu bielej krvinky, ktorá sa nazýva „B-lymfocyt“. Keď sa rituximab naviaže na povrch tejto bunky, bunka odumrie.

Na čo sa Ruxience používa

Ruxience sa môže používať na liečbu niekoľkých odlišných ochorení u dospelých a detí. Lekár vám môže predpísať Ruxience na liečbu:

a) Non-Hodgkinovho lymfómu

Ide o ochorenie lymfatického tkaniva (časť imunitného systému), ktoré postihuje určitý typ bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty.

U dospelých sa Ruxience môže podávať samostatne alebo s inými liekmi, ktoré sa nazývajú „chemoterapeutiká“.

U dospelých pacientov, u ktorých táto liečba účinkuje, sa Ruxience môže používať ako udržiavacia liečba po dobu 2 rokov po ukončení úvodnej liečby.

U detí a dospievajúcich sa Ruxience podáva v kombinácii s „chemoterapiou“.

b) Chronickej lymfocytovej leukémie

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšou formou leukémie u dospelých. CLL postihuje určitý typ lymfocytov, tzv. B-bunky, ktoré pochádzajú z kostnej drene a vyvíjajú sa v lymfatických uzlinách. Pacienti s CLL majú príliš veľa abnormálnych lymfocytov, ktoré sa hromadia najmä v kostnej dreni a v krvi. Tvorba týchto abnormálnych B-lymfocytov spôsobuje príznaky, ktoré môžete mať. Ruxience v kombinácii s chemoterapiou tieto bunky ničí a tie sa postupne z tela odstraňujú biologickými procesmi.

c) Reumatoidnej artritídy

Ruxience sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy. Reumatoidná artritída je ochorenie kĺbov. B-lymfocyty sú jednou z príčin niektorých z príznakov, ktoré máte. Ruxience sa používa na liečbu

reumatoidnej artritídy u ľudí, ktorí sa už liečili nejakými inými liekmi, ktoré buď prestali účinkovať, neúčinkovali dostatočne alebo spôsobili vedľajšie účinky. Ruxience sa zvyčajne používa spolu s ďalším liekom, ktorý sa nazýva metotrexát.

Ruxience spomaľuje poškodenie vašich kĺbov, ktoré je spôsobené reumatoidnou artritídou, a zlepšuje vašu schopnosť vykonávať normálne každodenné činnosti.

Najlepšie odpovede na Ruxience sa pozorovali u tých pacientov, ktorí mali pozitívny krvný test na reumatoidný faktor (RF) a/alebo protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (anti-CCP). Oba testy sú pri reumatoidnej artritíde zvyčajne pozitívne a pomáhajú potvrdiť diagnózu.

d) Granulomatózy s polyangiitídou alebo mikroskopickej polyangiitídy

Ruxience sa používa na liečbu dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších s granulomatózou s polyangiitídou (predtým nazývanej Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickej polyangiitídy, pričom sa používa v kombinácii s kortikosteroidmi.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída sú dve formy zápalu krvných ciev, ktoré postihujú najmä pľúca a obličky, ale môžu postihovať aj iné orgány. B-lymfocyty sú jedným z faktorov, ktoré spôsobujú tieto ochorenia.

e) Pemphigus vulgaris

Ruxience sa používa na liečbu pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris je autoimunitné ochorenie, ktoré spôsobuje bolestivé pľuzgiere na koži a sliznici úst, nosa, hrdla a pohlavných orgánov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ruxience

Nepoužívajte Ruxience

- ak ste alergický na rituximab, na iné proteíny, ktoré sa podobajú rituximabu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte momentálne ťažkú aktívnu infekciu.
- ak máte oslabený imunitný systém.
- ak máte ťažké zlyhávanie srdca alebo ťažké nekontrolované ochorenie srdca a reumatoidnú artritídu, granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris.

Nepoužívajte Ruxience, ak sa na vás vzťahuje niečo z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, predtým, ako dostanete Ruxience, sa obráťte na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Upozornenia a opatrenia

Je dôležité, aby ste si vy a váš lekár zaznamenali obchodný názov a číslo šarže vášho lieku.

Predtým, ako začnete používať Ruxience, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste niekedy mali alebo môžete teraz mať infekciu hepatitídy. Ruxience totiž môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť opätovnú aktiváciu hepatitídy B, čo môže vo veľmi zriedkavých prípadoch mať smrteľné následky. Pacientov, ktorí už mali infekciu hepatitídy B, lekár dôkladne vyšetrí na prítomnosť príznakov tejto infekcie.
- ste niekedy mali problémy so srdcom (ako angínu pectoris, búšenie srdca alebo zlyhávanie srdca) alebo problémy s dýchaním.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), predtým, ako dostanete Ruxience, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. Možno bude potrebné, aby vám lekár venoval počas liečby s Ruxience osobitnú starostlivosť.

Poradte sa so svojim lekárom aj ak si myslíte, že môžete potrebovať v blízkej budúcnosti očkovanie, vrátane očkovaní, ktoré sú potrebné pri cestovaní do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podávať v rovnakom čase ako Ruxience alebo mesiace po tom, čo vám podajú Ruxience. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním Ruxience zaočkovaný.

Ak máte reumatoidnú artritídu, granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris, tiež sa obráťte na svojho lekára

- ak si myslíte, že môžete mať infekciu, aj miernu, ako je nádcha. Bunky, na ktoré pôsobí Ruxience, pomáhajú bojovať proti infekcii a musíte počkať, pokiaľ sa infekcia vylieči predtým, ako budete liečení Ruxience. Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti veľa infekcií alebo ak trpíte na ťažké infekcie.

Deti a dospelí

Non-Hodgkinov lymfóm

Ruxience sa môže používať na liečbu detí a dospelých, vo veku 6 mesiacov a starších, s non-Hodgkinovým lymfómom, konkrétne s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL z angl. diffuse large B-cell lymphoma), Burkittovým lymfómom (BL)/Burkittovou leukémiou (akútnou leukémiou zo zrelých B-buniek) (BAL) alebo s atypickým Burkittovým lymfómom (BLL z angl. Burkitt-like lymphoma).

Ak máte vy alebo vaše dieťa menej ako 18 rokov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako dostanete tento liek.

Granulomatóza s polyangiitídou alebo mikroskopická polyangiitída

Ruxience sa môže používať na liečbu detí a dospelých, vo veku 2 rokov a starších, s granulomatózou s polyangiitídou (predtým nazývanou Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickou polyangiitídou. Nie je veľa informácií o použití Ruxience u detí a dospelých s inými ochoreniami.

Predtým ako vám alebo vášmu dieťaťu začnú podávať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa máte menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Ruxience

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To zahŕňa aj lieky vydávané bez lekárskeho predpisu a rastlinné prípravky. Je to z dôvodu, že Ruxience môže ovplyvňovať spôsob, akým niektoré lieky účinkujú. Niektoré iné lieky tiež môžu ovplyvňovať spôsob, akým účinkuje Ruxience.

Svojmu lekárovi povedzte najmä:

- ak užívate lieky na vysoký krvný tlak. Môžu vás požiadať, aby ste tieto lieky neužívali 12 hodín predtým, ako Vám podajú Ruxience. Dôvodom je, že niektorým ľuďom prudko poklesne krvný tlak, keď sú liečení Ruxience.
- ak ste niekedy užívali lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém – ako chemoterapiu alebo lieky potláčajúce imunitu.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), predtým, ako dostanete Ruxience, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, musíte to povedať svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Dôvodom je, že Ruxience môže prechádzať cez placentu a môže ovplyvniť vaše dieťa.

Ak môžete otehotnieť, počas používania Ruxience musíte vy a váš partner používať účinný spôsob antikoncepcie. Musíte ju používať aj 12 mesiacov po poslednej liečbe s Ruxience.

Ruxience prechádza do materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Vzhľadom na to, že dlhodobé účinky u dojčiat nie sú známe, z preventívnych dôvodov sa dojčenie neodporúča počas liečby Ruxience a počas 6 mesiacov po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či má rituximab účinok na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje.

Ruxience obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na jednu dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Ruxience

Ako sa tento liek podáva

Ruxience vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s používaním tejto liečby. Počas podávania tohto lieku vás budú starostlivo sledovať. To je pre prípad, že by sa u vás vyskytli vedľajšie účinky.

Ruxience vám bude vždy podávaný po kvapkách (intravenóznou infúziou).

Lieky podávané pred každým podaním Ruxience

Predtým, ako vám podajú Ruxience, dostanete aj iné lieky (premedikácia) na prevenciu alebo redukciu možných vedľajších účinkov.

V akom množstve a ako často budete dostávať svoj liek

a) Ak sa liečite na non-Hodgkinov lymfóm

- *Ak vám podávajú Ruxience samostatne*
Ruxience vám budú podávať raz týždenne v priebehu 4 týždňov. Možné sú aj opakované cykly liečby s Ruxience.
- *Ak vám podávajú Ruxience s chemoterapiou*
Ruxience vám budú podávať v rovnaký deň ako chemoterapiu. Tá sa zvyčajne podáva každé 3 týždne a to celkovo 8-krát.
- Ak budete na liečbu dobre odpovedať, môžu vám podávať Ruxience ako udržiavaciu liečbu každé 2 alebo 3 mesiace počas dvoch rokov. Váš lekár to môže zmeniť podľa toho, ako na liek reagujete.
- Ak máte menej ako 18 rokov, Ruxience vám budú podávať s chemoterapiou. Ruxience dostanete najviac 6-krát počas 3,5- až 5,5-mesačného obdobia.

b) Ak sa liečite na chronickú lymfocytovú leukémiu

Keď sa liečite s Ruxience v kombinácii s chemoterapiou, budú vám infúzie Ruxience podávať v 0. deň 1. cyklu v každom cykle, a potom v 1. deň každého z celkovo 6 cyklov. Každý cyklus trvá 28 dní. Chemoterapia sa má podávať po infúzii Ruxience. Váš lekár rozhodne o tom, či vám budú súbežne podávať aj podpornú liečbu.

c) Ak sa liečite na reumatoidnú artritídu

Každý cyklus liečby tvoria dve oddelené infúzie, ktoré sa podávajú s odstupom 2 týždňov. Možné sú aj opakované cykly liečby s Ruxience. V závislosti od prejavov a príznakov vášho ochorenia sa lekár rozhodne, kedy vám podajú viac Ruxience. To môže byť až o niekoľko mesiacov.

d) Ak sa liečite na granulomatózu s polyangiitídou alebo mikroskopickú polyangiitídu

Liečba Ruxience sa skladá zo štyroch oddelených infúzií, ktoré sa podávajú v týždenných intervaloch. Pred začiatkom liečby Ruxience sa zvyčajne injekciou podávajú kortikosteroidy. Lekár vám kedykoľvek na liečbu vášho stavu môže predpísať kortikosteroidy podávané ústami.

Ak máte 18 rokov a viac a budete mať dobrú odpoveď na liečbu, môžu vám podávať Ruxience ako udržiavaciu liečbu. Táto sa bude podávať v 2 oddelených infúziách s odstupom 2 týždňov, po ktorých bude nasledovať 1 infúzia každých 6 mesiacov počas najmenej 2 rokov. Váš lekár môže rozhodnúť o predĺžení liečby s Ruxience (až na 5 rokov) podľa toho, akú odpoveď na tento liek budete mať.

e) **Ak sa liečite na pemphigus vulgaris**

Každý cyklus liečby tvoria dve oddelené infúzie, ktoré sa podávajú s odstupom 2 týždňov. Ak budete mať dobrú odpoveď na liečbu, môžu vám podávať Ruxience ako udržiavaciu liečbu. Táto sa bude podávať 1 rok a 18 mesiacov po prvej liečbe a potom každých 6 mesiacov podľa potreby alebo to môže váš lekár zmeniť podľa toho, akú odpoveď na tento liek budete mať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná, ale niektoré môžu byť aj závažné a vyžadovať liečbu. Niektoré z týchto reakcií mali zriedkavo smrteľné následky.

Reakcie na infúziu

Počas infúzie alebo do prvých 24 hodín po infúzii sa môže objaviť horúčka, zimnica a triaška. Menej často môže u niektorých pacientov dôjsť k bolesti v mieste infúzie, vytváraniu pľuzgierov, svrbeniu, nevoľnosti, únave, bolesti hlavy, ťažkostiam s dýchaním, zvýšeniu krvného tlaku, sipotu, nepríjemnému pocitu v krku, opuchu jazyka alebo krku, svrbeniu nosa alebo nádche, vracaniu, návalom horúčavy alebo búšeniu srdca, infarktu alebo zníženiu počtu krvných doštičiek. Ak máte ochorenie srdca alebo angínu pectoris, tieto reakcie sa môžu zhoršiť. Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte osobe, ktorá podáva infúziu**, pretože môže byť potrebné spomaliť podávanie infúzie alebo ho ukončiť. Môžete potrebovať ďalšiu liečbu, ako podanie antihistaminika alebo paracetamolu. Keď tieto príznaky odznejú alebo sa zmiernia, môže sa pokračovať v podávaní infúzie. Tieto reakcie sú menej pravdepodobné po druhej infúzii. Ak sú tieto reakcie závažné, môže lekár rozhodnúť o ukončení liečby s Ruxience.

Infekcie

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete u vás alebo u vášho dieťaťa prejavy infekcie, ktoré zahŕňajú:

- horúčku, kašeľ, bolesť hrdla, pálivú bolesť pri močení alebo pocit slabosti či celkovo sa necítite dobre,
- stratu pamäte, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku – tieto môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá už mala smrteľné následky (progressívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML).

Počas liečby Ruxience môžete byť náchylnejší na infekcie.

Často sa jedná o prechladnutie, ale vyskytli sa aj prípady zápalu pľúc, infekcie močových ciest a závažné vírusové infekcie. Tieto sú uvedené v časti „Iné vedľajšie účinky“.

Ak sa liečite na reumatoidnú artritídu, granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo na pemphigus vulgaris, tieto informácie nájdete aj v karte s upozornením pre pacienta, ktorú vám dal lekár. Je dôležité uschovať si túto kartu pacienta a ukázať ju svojmu partnerovi alebo opatrovateľovi.

Kožné reakcie

Veľmi zriedkavo môže dôjsť k závažným pľuzgierovým kožným ochoreniam, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Začervenanie, často sa spájajúce s pľuzgiermi, sa môže objaviť na koži alebo na slizniciach, napríklad v ústach, v oblasti pohlavných orgánov alebo na očných viečkach, a môže sa vyskytnúť horúčka. **Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky zahŕňajú:

a) Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite na non-Hodgkinov lymfóm alebo chronickú lymfocytovú leukémiu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bakteriálne alebo vírusové infekcie, bronchitída,
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej, alebo nízky počet krvných buniek nazývaných „krvné doštičky“,
- nevoľnosť (pocit na vracanie),
- vypadávanie vlasov na vlasatej časti, zimnica, bolesť hlavy,
- znížená imunita – spôsobená nižšími hladinami protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ (IgG) v krvi, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie krvi (sepsa), zápal pľúc, pásový opar, prechladnutie, infekcie priedušiek, hubové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, zápal dutín, hepatitída B,
- nízky počet červených krviniek (anémia), nízky počet všetkých krviniek,
- alergické reakcie (precitlivenosť),
- vysoká hladina cukru v krvi, chudnutie, opuch tváre a tela, vysoké hladiny enzýmu „LDH“ v krvi, nízke hladiny vápnika v krvi,
- nezvyčajné pocity na koži – ako trpnutie, mravenčenie, brnenie, pálenie, husia koža, znížená citlivosť na dotyk,
- nepokoj, problémy so zaspávaním,
- silné začervenanie tváre a iných častí kože v dôsledku rozšírenia ciev,
- pocit závratu alebo úzkosti,
- zvýšená tvorba slz, problémy so slznými kanálikmi, zápal oka (konjunktivitída),
- zvonenie v ušiach, bolesť ucha,
- problémy so srdcom – ako infarkt, nepravidelný alebo rýchly tep,
- vysoký alebo nízky krvný tlak (nízky krvný tlak najmä v stoji),
- stiahnutie svalov dýchacích ciest, ktoré spôsobuje sipot (bronchospazmus), zápal, podráždenie pľúc, hrdla alebo dutín, dýchavičnosť, nádcha,
- vracanie, hnačka, bolesť žalúdka, podráždenie alebo vrede v krku a ústach, problémy s prehĺtaním, zápcha, tráviace ťažkosti,
- poruchy príjmu potravy, nedostatočný príjem potravy spôsobujúci chudnutie,
- žihľavka, zvýšené potenie, nočné potenie,
- problémy so svalmi – ako stuhnuté svaly, bolesť kĺbov alebo svalov, bolesť chrbta a krku,
- bolesť v oblasti nádoru,
- celkové nepohodlie alebo pocit stiesnenia alebo únavy, triaška, príznaky chrípky,
- zlyhanie viacerých orgánov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- problémy so zrážaním krvi, znížená tvorba červených krviniek a zvýšený rozpad červených krviniek (aplastická hemolytická anémia), zdurené alebo zväčšené lymfatické uzliny,
- skleslá nálada a strata záujmu alebo potešenia z činností, nervozita,
- poruchy chuti – ako zmeny vnímania niektorých chutí,
- problémy so srdcom – ako spomalený srdcový tep alebo bolesť na hrudi (angína), astma, nedostatočné okysličenie telesných orgánov,
- zväčšenie brucha.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- krátkodobé zvýšenie množstva niektorých typov protilátok v krvi (nazývaných imunoglobulíny – IgM), narušenie chemického zloženia krvi spôsobené rozpadom umierajúcich nádorových buniek,
- poškodenie nervov v rukách a nohách, ochrnutie tváre,
- zlyhávanie srdca,

- zápal krvných ciev vrátane takých, ktoré spôsobujú kožné príznaky,
- zlyhávanie dýchania,
- poškodenie steny čreva (prederavenie),
- ťažké kožné problémy spôsobujúce pl'uzgiere, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Začervenanie, často sa spájajúce s pl'uzgiermi, sa môže objaviť na koži alebo na slizniciach, napríklad v ústach, v oblasti pohlavných orgánov alebo na očných viečkach, a môže sa vyskytnúť horúčka,
- zlyhávanie obličiek,
- ťažká strata zraku.

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- zníženie počtu bielych krviniek, ktoré nenastane okamžite,
- zníženie počtu krvných doštičiek hneď po podaní infúzie – môže sa upraviť, ale v zriedkavých prípadoch môže mať smrteľné následky,
- strata sluchu, strata iných zmyslov.

Deti a dospievajúci s non-Hodgkinovým lymfómom:

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich s non-Hodgkinovým lymfómom boli vo všeobecnosti podobné vedľajším účinkom u dospelých s non-Hodgkinovým lymfómom alebo s chronickou lymfocytovou leukémiou. Najčastejšie zaznamenanými vedľajšími účinkami boli horúčka spojená s nízkou hladinou typu bielych krviniek (neutrofilov), zápal alebo bolestivé ranky na sliznici ústnej dutiny a alergické reakcie (precitlivenosť).

b) Ak sa liečite na reumatoidnú artritídu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10osôb):

- infekcie, ako zápal pľúc (bakteriálny),
- bolesť pri močení (infekcia močových ciest),
- alergické reakcie, ktoré sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú počas podania infúzie, ale môže k nim dôjsť až do 24 hodín po podaní infúzie,
- zmeny krvného tlaku, nevoľnosť, vyrážka, horúčka, svrbivý pocit, nádcha alebo upchatý nos a kýchanie, triaška, rýchly tep a únava,
- bolesť hlavy,
- zmeny v laboratórnych testoch, ktoré vám urobil lekár. Zahŕňajú zníženie množstva niektorých špecifických bielkovín v krvi (imunoglobulínov), ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie ako je zápal priedušiek (bronchitída),
- pocit tlaku alebo pulzujúca bolesť za nosom, lícami a očami (sinusitída), bolesť brucha, vracanie a hnačka, problémy s dýchaním,
- plesňová infekcia na nohách (atletická noha),
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi,
- nezvyčajné pocity na koži, ako brnenie, mravenčenie, pichanie alebo pálenie, zápal sedacieho nervu, migréna, závraty,
- vypadávanie vlasov,
- úzkosť, depresia,
- trávacie ťažkosti, hnačka, pálenie záhy, podráždenie a/alebo vredy v hrdle a ústach,
- bolesť brucha, chrbta, svalov a/alebo kĺbov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nadmerné zadržiavanie tekutín na tvári a v tele,
- zápal, podráždenie a/alebo napätosť v pľúcach a hrdle, kašeľ,
- kožné reakcie zahŕňajúce žihľavku, svrbenie a vyrážku,
- alergické reakcie vrátane sipotu alebo dýchavičnosti, opuch tváre a jazyka, kolaps.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- komplex príznakov, ku ktorým dochádza do niekoľkých týždňov od infúzie rituximabu, vrátane reakcií podobných alergii ako sú vyrážka, svrbenie, bolesť kĺbov, zdurenie lymfatických uzlín a horúčka,
- závažné pľuzgierové kožné stavy, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Začervenanie, často sa spájajúce s pľuzgiermi, sa môže objaviť na koži alebo na slizniciach, napríklad v ústach, v oblasti pohlavných orgánov alebo na očných viečkach, a môže sa vyskytnúť horúčka.

Neznáme (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie.

Iné zriedkavo hlásené vedľajšie účinky spôsobené rituximabom zahŕňajú znížený počet bielych krviniek (neutrofilov) v krvi, ktoré pomáhajú bojovať proti infekcii. Niektoré infekcie môžu byť ťažké (pozri informácie o **infekciách** v tejto časti).

c) Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite na granulomatózu s polyangiitídou alebo mikroskopickú polyangiitídu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, ako infekcie hrudníka, infekcie močových ciest (bolesť pri močení), prechladnutia a herpesové infekcie,
- alergické reakcie, ktoré sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú počas podania infúzie, ale môže k nim dôjsť až do 24 hodín po podaní infúzie,
- hnačka,
- kašeľ alebo dýchavičnosť,
- krvácanie z nosa,
- zvýšený krvný tlak,
- bolestivé kĺby alebo chrbát,
- zášklby alebo chvenie svalov,
- pocit závratu,
- tras (často rúk),
- problémy so spánkom (nespavosť),
- opuch rúk a členkov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- tráviace ťažkosti,
- zápcha,
- kožná vyrážka vrátane akné alebo pupienkov,
- návaly tepla alebo začervenanie kože,
- horúčka,
- upchatý nos alebo nádcha,
- stuhnuté alebo bolestivé svaly,
- bolesť svalov alebo rúk či chodidiel,
- nízkych počet červených krviniek (anémia),
- nízkych počet krvných doštičiek,
- zvýšené množstvo draslíka v krvi,
- zmeny v srdcovom rytme alebo srdce bijúce rýchlejšie ako normálne.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- závažné pľuzgierové kožné stavy, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Začervenanie, často sa spájajúce s pľuzgiermi, sa môže objaviť na koži alebo na slizniciach, napríklad v ústach, v oblasti pohlavných orgánov alebo na očných viečkach, a môže sa vyskytnúť horúčka.
- opätovný výskyt predchádzajúcej infekcie hepatitídy B.

Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie.

Deti a dospievajúci s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou boli vo všeobecnosti podobného typu ako vedľajšie účinky u dospelých s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou. Najčastejšie zaznamenanými vedľajšími účinkami boli infekcie, alergické reakcie a pocit na vracanie (nauzea).

d) Ak sa liečite na pemphigus vulgaris

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- alergické reakcie, ktoré sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú počas podania infúzie, ale môže k nim dôjsť až do 24 hodín po podaní infúzie,
- bolesť hlavy,
- infekcie, ako napríklad infekcie hrudníka,
- dlhodobá depresia,
- vypadávanie vlasov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, ako bežné prechladnutie, herpesové infekcie, infekcia oka, kvasinková infekcia v ústach a infekcie močových ciest (bolesť pri močení),
- poruchy nálady, ako podráždenosť a depresia,
- kožné poruchy, ako svrbenie, žihľavka a nezhubné hrčky,
- pocit únavy alebo závratu,
- horúčka,
- bolesť kĺbov alebo chrbta,
- bolesť brucha,
- bolesť svalov,
- srdce bijúce rýchlejšie ako normálne.

Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie.

Ruxience môže tiež spôsobovať zmeny v laboratórnych testoch, ktoré vám urobil lekár.

Ak Ruxience dostávate s inými liekmi, niektoré z vedľajších účinkov, ku ktorým u vás môže dôjsť, môžu byť spôsobené inými liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ruxience

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C). Nádobu uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ruxience obsahuje

- Liečivo v Ruxience sa nazýva rituximab.
Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu (10 mg/ml).
Jedna 50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu (10 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú L-histidín, histidínium-chlorid monohydrát, edetan disodný, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

Ako vyzerá Ruxience a obsah balenia

Ruxience je číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až svetlo hnedožltý roztok, ktorý sa dodáva ako infúzny koncentrát [sterilný koncentrát].

10 ml injekčná liekovka – balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku

50 ml injekčná liekovka – balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.