I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritemvia 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ritemvia 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ritemvia 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.
100 mg rituximabot tartalmaz 10 mL-es injekciós üvegenként.

Ritemvia 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.
500 mg rituximabot tartalmaz 50 mL-es injekciós üvegenként.

A rituximab géntechnológiával előállított, egér/humán monoklonális kiméra antitest, glikozilált immunglobulin, mely humán IgG1 konstans régiókat és egér könnyű- és nehézlánc variábilis régió szekvenciákat tartalmaz. Az antitestet emlős (kínai hörcsög ovarium) sejt szuszpenzió kultúrákban termeltetik, affinitási és ioncserélő kromatográfiával tisztítják, speciális vírusinaktiváló és eltávolító eljárásokat is alkalmazva.

Ismert hatású segédanyag
10 mL-es injekciós üvegenként 2,3 mmol (52,6 mg) nátriumot tartalmaz.
50 mL-es injekciós üvegenként 11,5 mmol (263,2 mg) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.
Tiszta, színtelen oldat, pH értéke 6,3-6,8, ozmolalitása 329 - 387 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ritemvia felnőtteknél javasolt a következő indikációkban:

Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

A Ritemvia előzetesen nem kezelt, III-IV. stádiumú, follicularis lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, kemoterápiával kombinálva.

A Ritemvia fenntartó kezelés olyan, follicularis lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akik az indukciós terápiára reagáltak.

A Ritemvia monoterápia III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens vagy kemoterápia után másodszor, vagy többedszer recidiváló follicularis lymphoma kezelésére szolgál felnőtteknél.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A Ritemvia javallt CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphomás felnőtt betegek kezelésére CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon) kemoterápiával kombinálva.

A Ritemvia kemoterápiával kombinálva javallott a korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL), Burkitt-lymphomában (BL)/Burkitt-leukaemiában (érett B-sejtes akut leukaemia) (BAL) vagy Burkitt-szerű lymphomában (BLL) szenvedő gyermek- és serdülőkorú (≥6 hónap és <18 éves kor közötti) betegek kezelésére.

A további információkat lásd az 5.1 pontban.

Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópos polyangiitis

Ritemvia glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív polyangiitis granulomatosában (Wegener granulomatosis) (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

A Ritemvia glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív GPA-ban (Wegener-granulomatosis) és MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (≥2 és <18 éves kor között) a remisszió indukciójára.

Pemphigus vulgaris

A Ritemvia közepesen súlyos vagy súlyos pemphigus vulgaris (PV) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Ritemvia infúziót tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden eszköz azonnal rendelkezésre áll (lásd 4.4 pont).

Premedikáció és profilaktikus gyógyszerek

Minden egyes Ritemvia adag beadása előtt egy antipiretikumot és egy antihisztamint (pl. paracetamolt és difenhidramint) tartalmazó premedikációt kell alkalmazni.

Non-Hodgkin lymphomában szenvedő felnőtt betegek esetén, amennyiben a Ritemvia-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával, mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt.

Non-Hodgkin-lymphomás gyermek- és serdülőkorú betegeknek paracetamolt és H1-antihisztamint (azaz difenhidramint vagy azzal egyenértékű szert) tartalmazó premedikációt kell beadni 30-60 perccel a Truixma-infúzió megkezdése előtt. Továbbá prednizont is adni kell az 1. táblázatban bemutatott javallat szerint.

A GPA-ban vagy MPA-ban vagy pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknek az infúziós reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére 100 mg intravénás metilprednizolon premedikációt kell kapniuk minden Ritemvia -kezelés megkezdése előtt 30 perccel.

GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek esetén az első Ritemvia infúzió előtt metilprednizolon intravénás adagolása ajánlott 1-3 napon keresztül, napi 1000 mg-os adagban (az utolsó metilprednizolon adag adható ugyanazon a napon, amikor az első Ritemvia infúzió kerül beadásra). Ezt követően a Ritemvia-kezelés 4 hetes indukciós fázisa alatt és után prednizon adagolása szükséges szájon át, naponta 1 mg/kg adagban (amely nem haladhatja meg a 80 mg/nap adagot, és a klinikai szükségességtől függően amint lehet, csökkentendő).

Ritemvia-kezelés alatt és után a helyi klinikai irányelveknek megfelelően *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) profilaxis ajánlott azoknál a felnőtt betegeknél, akik GPA-ban vagy MPA-ban vagy

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

PV-ben szenvednek.

Gyermekek és serdülők
GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermeknél és serdülőknél, az első iv. Ritemvia infúzió előtt, a súlyos vasculitis tüneteinek kezelése céljából iv. metilprednizolont kell adni napi 30 mg/ttkg dózisban három napon keresztül (nem szabad túllépni a napi 1 g-ot). Az iv. metilprednizolon legfeljebb három további napig adható napi 30 mg/ttkg dózisban az első Ritemvia infúzió előtt.

Az iv. metilprednizolon alkalmazásának befejezését követően a betegeknek *per os* prednizont kell kapniuk napi 1 mg/ttkg dózisban (nem szabad túllépni a napi 60 mg-ot), majd ezt a klinikai állapottól függően a lehető leggyorsabban csökkenteni kell (lásd 5.1 pont).

A GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, a Ritemvia -kezelés alatt és után, amennyiben szükséges, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) profilaxis ajánlott.

Adagolás

Non-Hodgkin lymphoma

Follicularis non-Hodgkin lymphoma

Kombinációs kezelés
A Ritemvia javasolt adagja kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek indukciós kezelésére 375 mg/testfelszín m^2 ciklusonként, legfeljebb 8 cikluson keresztül.

A Ritemvia-t minden kemoterápiás ciklus 1. napján, glükokortikoid tartalmú kezelés esetén a kemoterápia glükokortikoid komponensének intravénás adása után kell alkalmazni.

Fenntartó kezelés
- Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

A Ritemvia javasolt adagja fenntartó kezelésként alkalmazva az olyan, korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre, 375 mg/testfelszín m^2, 2-havonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó adagja után 2 hónappal kezdve), a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éves időtartamig (összesen 12 infúzió).

- Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A Ritemvia-t fenntartó kezelésként alkalmazva olyan relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre, az ajánlott Ritemvia dózis 375 mg/testfelszín m^2, 3-havonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó adagja után 3 hónappal kezdve) a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éves időtartamig (összesen 8 infúzió).

Monoterápia
- Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A felnőtt, III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy kemoterápia után másodszor vagy többedszer recidiváló follicularis lymphomában szenvedő betegeknél indukciós kezelésként alkalmazott Ritemvia monoterápia ajánlott dózisa 375 mg/testfelszín m^2, intravénás infúzióban adva, hetente egyszer, négy egymást követő hétig.

Ismételten alkalmazott Ritemvia monoterápia esetén olyan relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak a korábbi Ritemvia monoterápiára, az ajánlott Ritemvia dózis 375 mg/testfelszín m^2 intravénás infúzióban adva hetente egyszer, négy hétig (lásd 5.1 pont).

Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma felnőtteknél

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A Ritemvia-t CHOP kemoterápiával kell kombinálni. Az ajánlott dózis 375 mg/testfelszín m^2, minden kemoterápiás ciklus 1. napján a CHOP glükokortikoid komponensének intravénás infúziója után, 8 cikluson keresztül. A Ritemvia biztonságossága és hatásossága nem bizonyított más kemoterápiás kombinációban diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma esetén.

Dózismódosítás a kezelés alatt

Nem ajánlott a Ritemvia adagjának csökkentése. Ha a Ritemvia-t kemoterápiával kombinálják, a kemoterápiás gyógyszerek szokásos dóziscsökkentését kell alkalmazni.

Polyangiitis granulomatosa (granulomatosis with polyangiitis, GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A Ritemvia-val kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető kártyát.

A remisszió indukciója felnőtteknél
A Ritemvia-kezelés javasolt dózisa GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek remisszió indukciója esetén 375 mg/testfelszín m^2, intravénás infúzióként adagolva, hetente egyszer, négy héten keresztül (összesen négy infúzió).

Fenntartó kezelés felnőtteknél
A remisszióindukciós Ritemvia-kezelést követően a fenntartó kezelést GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknél leghamarabb 16 héttel az utolsó Ritemvia infúzió után lehet megkezdeni.

A remisszió egyéb standard immunszuppresszív szerekkel történő indukcióját követően a fenntartó Ritemvia-kezelést a remisszió elérését követő 4 hetes időszak alatt kell megkezdeni.

A Ritemvia-t két, 500 mg-os intravénás infúzióban kell beadni két hét különbséggel, majd ezt követően hathavonta egy 500 mg-os intravénás infúziót kell adni. A betegeknek a remisszió (klinikai jelek és tünetek hiánya) elérése után még legalább 24 hónapig kell Ritemvia-t kapniuk. Azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a relapszus kockázata, a kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hosszabb ideig tartó fenntartó Ritemvia terápiát, mely akár 5 év is lehet.

Pemphigus vulgaris

A Ritemvia-val kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Beteg figyelmeztető kártyát.

A Ritemvia ajánlott dózisa pemphigus vulgaris kezelésére 1000 mg intravénás infúzióként adagolva, amelyet két héttel később egy második 1000 mg-os intravénás infúziónak kell követnie, fokozatosan csökkenő dózisú glükokortikoidok adagolásával kombinálva.

Fenntartó kezelés
Egy 500 mg-os intravénás fenntartó infúziót kell beadni a 12. és a 18. hónapban, majd azt követően 6 havonta, amennyiben az a klinikai állapot értékelése alapján szükséges.

Relapszus kezelése
Relapszus esetén a betegek 1000 mg dózist kaphatnak intravénásan. Az egészségügyi szakembernek a klinikai állapot értékelése alapján mérlegelnie kell a betegnél glükokortikoid újraindítását vagy az adagjának emelését.

A további infúziókat leghamarabb 16 héttel az előző infúzió után lehet beadni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Idős betegeken (> 65 év) az adag módosítására nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Non-Hodgkin-lymphoma

A ≥6 hónap és <18 éves kor közötti, korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél a Ritemvia szisztémás Lymphome Malin B (LMB) kemoterápiával kombinációban kell alkalmazni (lásd 1. és 2. táblázat). A Ritemvia javasolt adagja 375 mg/testfelszín m^2, intravénás infúzióként beadva. A Ritemvia dózisát kizárólag a testfelszín alapján kell módosítani, egyéb dózismódosítás nem szükséges.

A Ritemvia biztonságosságát és hatásosságát ≥6 hónap és <18 éves kor közötti gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem állapították meg egyéb indikációban, csak a korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben. 3 éves kor alatti betegek esetében csak korlátozott adat áll rendelkezésre. További információért lásd az 5.1-es pontot.

A Ritemvia nem alkalmazható 6 hónapnál fiatalabb CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphomás gyermekek kezelésére (lásd 5.1-es pontot).

1. táblázat A Ritemvia adagolása non-Hodgkin-lymphomás gyermek- és serdülőkorú betegeknél

Ciklus	**A kezelés napja**	**Az alkalmazás részletes adatai**
Előfázis (COP)	Ritemvia alkalmazása nélkül	-
1. indukciós kezelési ciklus (COPDAM1)	2. nap (az előfázis 6. napjának felel meg) Az 1. Ritemvia infúzió	Az 1. indukciós kezelési ciklus során a kemoterápiás kezelési ciklus részeként a beteg a Ritemvia beadása előtt prednizont kap (a prednizont a Ritemvia előtt kell beadni).
	1. nap A 2. Ritemvia infúzió	A beteg a Ritemvia 48 órával az első Ritemvia infúzió után kapja.
2. indukciós kezelési ciklus (COPDAM2)	2. nap A 3. Ritemvia infúzió	A 2. indukciós kezelési ciklusban a beteg nem kap prednizont a Ritemvia beadásakor.
	1. nap A 4. Ritemvia infúzió	A beteg a Ritemvia 48 órával a harmadik Ritemvia infúzió után kapja.
1. konszolidáló kezelési ciklus (CYM/CYVE)	1. nap Az 5. Ritemvia infúzió	A beteg nem kap prednizont a Ritemvia beadásakor.
2. konszolidáló kezelési ciklus (CYM/CYVE)	1. nap A 6. Ritemvia infúzió	A beteg nem kap prednizont a Ritemvia beadásakor.
1. fenntartó kezelési ciklus (M1)	A 2. konszolidáló kezelési ciklus 25–28. napja (CYVE) Ritemvia alkalmazása nélkül	Akkor kezdődik, amikor a perifériás értékek helyreálltak a 2. kezelési ciklus (CYVE) után, vagyis az ANC >1,0×10^9/l és a vérlemezkeszám >100×10^9/l
2. fenntartó kezelési ciklus (M2)	Az 1. fenntartó kezelési ciklus (M1) 28. napja Ritemvia alkalmazása nélkül	-
ANC = abszolút neutrofilszám; COP = ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizon; COPDAM = ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon, doxorubicin, metotrexát; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotrexát; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-		

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Ciklus	A kezelés napja	Az alkalmazás részletes adatai
C), Veposide (VP16)		

2. táblázat Non-Hodgkin-lymphomás gyermek- és serdülőkorú betegek kezelési terve: egyidejű kemoterápia Ritemvia

Kezelési terv	A betegség stádiuma	Az alkalmazás részletes adatai
B csoport	III. stádium magas LDH-szinttel (>N×2), IV. stádium, KIR-negatív	Az előfázist 4 kezelési ciklus követi: 2 indukciós kezelési ciklus (COPADM) HDMTX 3 g/m^2-rel, valamint 2 konszolidáló kezelési ciklus (CYM)
C csoport	C1 csoport: B-AL KIR-negatív, IV. stádium & BAL KIR-pozitív és CSF-negatív	Az előfázist 6 kezelési ciklus követi: 2 indukciós kezelési ciklus (COPADM) HDMTX 8 g/m^2-rel, 2 konszolidáló kezelési ciklus (CYVE) és 2 fenntartó kezelési ciklus (M1 és M2)
	C3 csoport: BAL CSF-pozitív, IV. stádiumú CSF-pozitív	
Az egymást követő kezelési ciklusokat azonnal be kell adni, amint helyreáll a vérkép és a beteg állapota azt lehetővé teszi; ez alól a 28 napos időközönként adott fenntartó kezelési ciklusok képeznek kivételt.		
BAL = Burkitt-leukaemia (érett B-sejtes akut leukaemia); CSF = cerebrospinalis folyadék; KIR = központi idegrendszer; HDMTX = nagy dózisú metotrexát; LDH = tejsav-dehidrogenáz		

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A remisszió indukciója

A Ritemvia javasolt dózisa súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők remisszióindukciós kezelése esetén 375 mg/testfelszín m^2, heti egyszer, 4 héten át intravénás infúzióként adagolva.

A Ritemvia biztonságosságát és hatásosságát (≥2 és <18 éves kor közötti) gyermekek és serdülők esetében csak súlyos, aktív GPA és MPA indikációkban igazolták.

A Ritemvia nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekeknél, ugyanis fennáll a veszélye, hogy nem alakul ki megfelelő immunválasz a gyakori, védőoltással megelőzhető gyermekkori betegségek (pl. kanyaró, mumpsz, rózsahimlő és járványos gyermekbénulás) ellen alkalmazott gyermekkori védőoltásokkal szemben (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Az elkészített Ritemvia oldatot intravénás infúzió formájában kell adni egy kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül. Nem adható be intravénás lökés vagy bolus formájában.

A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, mert citokinfelszabadulási szindróma alakulhat ki (lásd 4.4 pont). Amennyiben a betegnél súlyos reakciók fejlődnek ki, különösen súlyos dyspnoe, bronchospasmus vagy hypoxia, az infúziót azonnal félbe kell szakítani. A non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegeket ezután meg kell vizsgálni, beleértve megfelelő laboratóriumi tesztek elvégzését is, hogy kifejlődött-e náluk a tumor lízis szindróma, továbbá mellkas-röntgent kell készíteni a pulmonalis infiltratio vizsgálatára. Valamennyi betegre vonatkozik, hogy az infúziót az összes tünet megszűnéséig, illetve a laboratóriumi értékek és a mellkas-röntgen normalizálódásáig nem szabad újra indítani. Ekkor az infúzió folytatható, de legfeljebb az előző sebesség felével. Ha ugyanazok a súlyos mellékhatások másodszor is megjelennek, komolyan meg kell fontolni a kezelés abbahagyását, mindig az adott

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

esettől függően.

Az enyhe vagy közepes infúziós reakciók (infusion-related reactions, IRR) (lásd 4.8 pont) rendszerint megszűnnek az infúzió sebességének csökkentésére. Ha a tünetek javulnak, az infúzió sebessége növelhető.

Első infúzió

Az infúzió ajánlott kezdő sebessége 50 mg/óra, ami az első 30 percet követően 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

További infúziók

Minden indikációban

A következő Ritemvia adagok infúziós kezdő sebessége 100 mg/óra, ami 30 percenként 100 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

Gyermekek és serdülők – non-Hodgkin-lymphoma

Első infúzió

Az infúzió javasolt kezdeti sebessége 0,5 mg/ttkg/h (legfeljebb 50 mg/h); ez 30 percenként emelhető 0,5 mg/ttkg/h-val legfeljebb 400 mg/h-ig, amennyiben nem alakul ki túlérzékenység vagy az infúzióval összefüggő reakció.

További infúziók

A Ritemvia további dózisait 1 mg/ttkg/h (legfeljebb 50 mg/h) kezdeti sebességgel lehet beadni; ez 30 percenként emelhető 1 mg/ttkg/h-val legfeljebb 400 mg/h-ig.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.3 Ellenjavallatok

Ellenjavallatok non-Hodgkin lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia esetén

A készítmény hatóanyagával vagy egér fehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek.

Ellenjavallatok rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa, mikroszkópos polyangiitis és pemphigus vulgaris esetén

A készítmény hatóanyagával vagy egér fehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek.

Súlyos szívelégtelenség (NYHA, New York Heart Association IV. stádium) vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegség (az egyéb cardiovascularis betegségeket lásd a 4.4 pontban).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség
A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell tüntetni (a beteg orvosi dokumentációjában).

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A rituximab-val kezelt rheumatoid arthritises, valamint GPA-ban, MPA-ban vagy pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Beteg figyelmeztető kártyát. Ez a figyelmeztető kártya fontos biztonságossági információt tartalmaz a betegek számára a fertőzések, köztük a progresszív multifokális leukoencephalopathia potenciálisan magasabb kockázatáról.

Nagyon ritka esetekben halálos kimenetelű PML-t jelentettek a rituximab alkalmazása után. A betegeknél rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. Amennyiben a progresszív multifokális leukoencephalopathia gyanúja fennáll, a betegség kizárásáig a további adagolást fel kell függeszteni. A klinikusnak értékelni kell a beteg állapotát, és el kell dönteni, hogy a tünetek lehetnek-e a neurológiai diszfunkció jelei, és ha igen, utalhatnak-e esetleg a progresszív multifokális leukoencephalopathiára. Neurológussal történő konzultációt is meg kell fontolni, ha klinkailag indokolt.

Kétséges esetekben további vizsgálatok, így MR-vizsgálat, lehetőleg kontrasztanyaggal, a likvor JC vírus DNS tesztje és ismételt neurológiai vizsgálat megfontolandók.

Az orvosnak különösen azokra a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló tünetekre kell figyelnie, melyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek). A betegeket figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák társukat vagy gondviselőjüket a kezelésről, mivel ők felfigyelhetnek olyan tünetekre is, melyeket a beteg nem észlel.

Amennyiben egy betegnél kialakul a progresszív multifokális leukoencephalopathia, a rituximab alkalmazását véglegesen be kell fejezni.

Legyengült immunrendszerű progresszív multifokális leukoencephalopathiában szenvedő betegeknél az immunrendszer regenerálódását követően stabilizálódást vagy javulást tapasztaltak. Továbbra sem ismert, hogy a progresszív multifokális leukoencephalopathia korai felismerése és a rituximab-kezelés megszakítása hasonlóan stabilizálódáshoz vagy javuláshoz vezet-e.

Non-Hodgkin lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia

Infúzióval kapcsolatos reakciók
Rituximab-kezelés során infúzióval kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő. Ezek citokinek és/vagy más kémiai mediátorok felszabadulásával függhetnek össze. Lehetséges, hogy a citokinfelszabadulási szindrómát klinikailag nem lehet megkülönböztetni az akut túlérzékenységi reakcióktól.

Az alábbiakban leírt reakciók, így a citokinfelszabadulási szindróma, a tumorlízis szindróma, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakciók.

Beszámoltak súlyos, halálos kimenetelű infúzióval kapcsolatos reakciókról a rituximab intravénás formájának forgalomba hozatalát követő alkalmazása során, amelyek az első rituximab intravénás infúzió beadásának megkezdése után 30 perc és 2 óra közötti időtartamon belül léptek fel. Ezeket a reakciókat pulmonalis események és néhány esetben gyors tumorlízis, ill. a tumorlízis szindróma jelei, valamint láz, hidegrázás, borzongás, hypotensio, urticaria, angiooedema és más tünetek jellemezték (lásd 4.8 pont).

A súlyos citokinfelszabadulási szindrómára jellemző a súlyos dyspnoe, melyet gyakran

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

bronchospasmus és hypoxia kísér, ezen kívül előfordul még láz, hidegrázás, borzongás, urticaria és angioödéma. Ez a szindróma együtt járhat a tumor lízis szindróma néhány jellemző tünetével, mint pl. hyperurikaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, akut veseelégtelenség, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint kísérheti még akut légzési elégtelenség és halál. Az akut légzési elégtelenséget olyan jelenségek is kísérhetik, mint pulmonalis interstitialis infiltráció vagy ödéma, mely a mellkas röntgenen látható. A szindróma gyakran jelentkezik az első infúzió megkezdése után egy-két órán belül. Azon betegek esetében, akiknek már volt légzési elégtelenségük vagy akiknek pulmonalis tumor infiltrációjuk van, a rossz prognózisnak nagyobb a rizikója, ezért őket különös figyelemmel kell kezelni. Amennyiben súlyos citokinfelszabadulási szindróma fejlődik ki, az infúziót azonnal abba kell hagyni (lásd 4.2 pont), és masszív tüneti kezelést kell alkalmazni. Minthogy a klinikai tünetek kezdeti javulását romlás követheti, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg a tumor lízis szindróma és a pulmonalis infiltráció megoldódik, vagy kizárható. A tünetek és jelek teljes megszűnése után továbbkezelt betegekben ritkán jelentkezett ismételten súlyos citokinfelszabadulási szindróma.

Azokat a betegeket, akiknél a tumor tömege nagy, vagy akiknél a keringő malignus sejtek száma nagy ($\geq 25 \times 10^9$/l), és akiknél ezért fokozott a különösen súlyos citokinfelszabadulási szindróma kockázata, a legnagyobb óvatossággal kell kezelni. Ezeket a betegeket az első infúzió teljes időtartama során nagyon gondos megfigyelés alatt kell tartani. Ilyen betegek esetében megfontolandó az első infúziónál az infúzió sebességének csökkentése vagy a dózis két napra történő elosztása az első ciklusban és minden azt követő ciklusban, ha a lymphocytaszám még nagyobb, mint 25×10^9/l.

A rituximabbal kezelt betegek 77%-ánál figyeltek meg valamilyen, az infúzió által kiváltott mellékhatást (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát is, amit hypotensio és bronchospasmus kísért a betegek 10%-ánál), lásd 4.8 pont. Ezek a tünetek általában reverzibilisek, ha az infúziót átmenetileg felfüggesztik, lázcsillapítót, antihisztamint és alkalmanként oxigént, intravénás sóoldatot vagy bronchustágítót és szükség esetén glükokortikoidokat adagolnak. Lásd fent a citokinfelszabadulási szindrómát, mint súlyos reakciót.

Fehérjék intravénás alkalmazása során anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő. A citokinfelszabadulási szindrómával ellentétben a valódi túlérzékenységi reakciók tipikusan néhány percen belül jelentkeznek az infúzió megkezdése után. A túlérzékenységi reakciók kezelésére szolgáló szereknek - pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok - kéznél kell lenniük, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek a rituximab-kezelés során észlelt allergiás reakciók kezelésére. Az anaphylaxia klinikai tünetei hasonlónak tűnhetnek a citokinfelszabadulási szindróma klinikai tüneteihez (lásd fent). Túlérzékenységi reakciókat ritkábban közöltek, mint citokinfelszabadulásnak tulajdonítható reakciókat.

További reakciók, melyeket néhány esetben jelentettek: myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, pulmonalis oedema és akut reverzibilisthrombocytopenia.

Minthogy hypotensio fordulhat elő a rituximab beadása alatt, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelés felfüggesztése 12 órával a rituximab infúzió megkezdése előtt.

Szívbetegségek
Angina pectoris, arrhythmiák, így pitvarlebegés és fibrilláció, szívelégtelenség és/vagy szívinfarktus fordult elő a rituximab infúzióval kezelt betegekben, ezért szívbetegségben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Hematológiai toxicitás
Bár a rituximab monoterápiában nem myelosuppressiv, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil száma $< 1{,}5 \times 10^9$/l és/vagy a vérlemezke száma $< 75 \times 10^9$/l, minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoporton. A rituximab ot 21 olyan betegnek adták, akik autolog csontvelő transzplantáción estek át és más olyan rizikócsoportba tartozó betegeknek is, akiknek feltételezhetően csökkent volt a csontvelő funkciója. Ezeken a betegeken a rituximab nem váltott ki myelotoxikus hatást.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A rituximab-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a neutrofil- és a vérlemezkeszámot.

Fertőzések
A rituximaba-kezelés során súlyos fertőzések fordulhatnak elő, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont). A rituximab nem alkalmazható aktív, súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél (pl. tuberkulózis, sepsis és opportunista fertőzések, lásd 4.3 pont).
A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie, ha a rituximab alkalmazását olyan betegeknél mérlegeli, akiknek az anamnézisében visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel vagy az alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek súlyos fertőzésekre (lásd 4.8 pont).

A hepatitis B reaktiválódását, beleértve a halálos kimenetelű fulmináns hepatitist is jelentették rituximab kezelésben részesülő betegeknél. Ezen betegek nagy része citotoxikus kemoterápiában is részesült. Egy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél végzett vizsgálatból származó kis számú információ szerint a rituximab-kezelés is súlyosbíthatja a primer hepatitis B-fertőzés kimenetelét. A rituximab-kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a hepatitis B-vírus (HBV) szűrését. A szűrés ki kell, hogy terjedjen legalább a HBsAg-státuszra és a HBcAb-státuszra. Ezek a helyi irányelvek szerint más markerek szűrésével is kiegészíthetők. Aktív hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeket nem szabad rituximabbal kezelni. A hepatitis B-pozitív szerológiájú betegek (vagy HBsAg vagy HBcAb) konzultáljanak hepatológussal a kezelés megkezdése előtt, valamint megfigyelés alatt kell, hogy álljanak, és a hepatitis B reaktiválódásának elkerülése érdekében, a helyi orvosi előírásoknak megfelelő ellátásban kell részesülniük.

Nagyon ritkán progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteket jelentettek a rituximab forgalomba hozatalát követően, non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben történő alkalmazása során (lásd 4.8 pont). A betegek többsége a rituximabot kemoterápiával kombinálva kapta vagy egy hemopoetikus őssejt transzplantáció részeként.

Immunizálás
A rituximab-kezelést követően élő vírus vakcinával történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben szenvedő betegeknél, és élő vírust tartalmazó oltóanyagokkal végzett védőoltás nem ajánlott. A rituximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy nem randomizált vizsgálatban relapszusos, alacsony malignitású non- Hodgkin lymphomában szenvedő, rituximab monoterápiával kezelt felnőtt betegeket hasonlítottak össze kezeletlen, egészséges kontrollokkal, és alacsonyabb válaszarányt tapasztaltak náluk tetanus antigén emlékeztető oltás (16% szemben a 81%-kal) és Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigén (4% szemben a 76%-kal, amikor az antitest-titer kétszeresnél nagyobb növekedését értékelték) esetében. CLL-ben szenvedő betegeknél a két betegség hasonlóságainak ismeretében hasonló eredmények feltételezhetők, de ezt még klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az antigének egy csoportja (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mumps, rubella, varicella) elleni antitest-titerek kezelés előtti átlaga a rituximab-kezelést követően legalább 6 hónapig változatlan maradt.

Bőrreakciók
Súlyos bőrreakciókat, mint toxicus epidermalis necrolysist (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Ilyen esemény megjelenésekor, amennyiben az a rituximab alkalmazásával összefüggésben lehet, a kezelést végleg abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők
Korlátozott adat áll csak rendelkezésre 3 éves kor alatti betegekről. További információért lásd az 5.1-es pontot.

<u>Rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa (GPA), mikroszkópos polyangiitis (MPA) és pemphigus vulgaris</u>

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Rheumatoid arthritisben szenvedő metotrexáttal (MTX) korábban nem kezelt populáció
A rituximab alkalmazása MTX-tal korábban nem kezelt betegeknél nem ajánlott, mivel a kedvező előny-kockázat arányt nem bizonyították.

Infúzió során fellépő reakciók
A rituximab beadásával összefüggő, az infúzió során fellépő reakciók a felszabaduló citokinek és/vagy más kémiai mediátorok hatásával lehetnek kapcsolatosak.

A forgalomba hozatalt követően halálos kimenetelű, súlyos infúziós reakciókat jelentettek rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban jelentett legtöbb infúziós reakció enyhe, illetve közepesen súlyos volt rheumatoid arthritis esetén. Leggyakoribb tünetek az allergiás reakiók, mint fejfájás, viszketés, torokirritáció, kipirulás, bőrkiütés, urticaria, hypertensio és a láz voltak. Általában a betegek nagyobb hányadánál tapasztaltak infúziós reakciót az első infúzió után, mint bármelyik kezelési ciklus második infúziója után. Az infúziós reakciók incidenciája a további infúziók során csökkent (lásd 4.8 pont). A jelentett esetekben a reakció általában reverzibilis volt, ha csökkentették az infúzió sebességét vagy megszakították az infúzió adását, és lázcsillapítót, antihisztamint, illetve esetenként oxigént, intravénás sót vagy bronchustágítókat és szükség esetén glükokortokoidokat adtak. Szorosan monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél szívrendellenességek állnak fenn, és akiknél már tapasztaltak cardiopulmonalis mellékhatásokat. Az infúziós reakciók súlyosságától és a szükséges beavatkozásoktól függően a rituximab adagolását átmenetileg vagy véglegesen le kell állítani. A tünetek teljes megszűnése után legtöbb esetben az infúzió a beadási sebesség 50%-os csökkentésével (pl. 100 mg/óráról 50 mg/órára) folytatható.

A túlérzékenységi reakciók kezelésére szolgáló szereknek – pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok – kéznél kell lenniük, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek a rituximab-kezelés során észlelt allergiás reakciók kezelésére.

Nincsenek adatok a rituximab biztonságosságáról közepes fokú szívelégtelenségben (NYHA III. stádium) vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegségben szenvedő betegeken. Rituximabbal kezelt betegeknél a már meglévő ischaemiás szívbetegség szimptomássá vált, így angina pectoris, valamint pitvarfibrilláció és pitvarlebegés fordult elő. Ezért a rituximab-kezelés megkezdése előtt olyan betegek esetében, akik kórtörténetében szívbetegség szerepel és akiknél már tapasztaltak cardiopulmonalis mellékhatásokat, az infúziós reakciók következtében kialakuló cardiovascularis komplikációk kockázatát mérlegelni kell, és a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani az infúzió adagolása folyamán. Mivel a rituximab infúzió beadása alatt hypotensio léphet fel, megfontolandó a vérnyomáscsökkentők adásának felfüggesztése 12 órával a rituximab infúzió előtt.

A GPA-ban, MPA-ban és pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél jelentkező infúziós reakciók megegyezteka klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a rheumathoid arthritisben szenvedő betegeknél tapasztalt reakciókkal (*lásd 4.8 pont*).

Szívbetegségek
Angina pectoris, szívritmuszavarok, így pitvarlebegés és fibrilláció, szívelégtelenség és/vagy szívinfarktus előfordult a rituximabbal kezelt betegeknél. Ezért azokat a betegeket, akiknek kórtörténetében szívbetegség szerepel, gondos megfigyelés alatt kell tartani (lásd Infúzió során fellépő reakciók, fent).

Fertőzések
A rituximab hatásmechanizmusa és azon az ismeret alapján, hogy a B sejtek fontos szerepet játszanak a normál immunválasz fenntartásában, a rituximab terápiát követően a betegeknél megnövekedhet az infekciók kockázata (lásd 5.1. pont). A rituximab-kezelés során súlyos fertőzések, ezen belül halálos kimenetelű esetek fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). A rituximab nem adható aktív, súlyos fertőzésben (pl. tuberculosis, sepsis és opportunista ferőzések, lásd 4.3 pont) szenvedő vagy súlyosan legyengült immunrendszerű betegeknek (pl. olyan betegeknek, akiknél a CD4 vagy CD8 szint nagyon alacsony). Az orvosnak körültekintően kell mérlegelnie, ha a rituximab-t olyan betegeknek akarja adni, akik kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzés van, vagy olyan alapbetegségben szenvednek, mely

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

további, súlyos fertőzések kialakulását eredményezheti, pl. hypogammaglobulinaemia (lásd 4.8 pont). A rituximab-kezelés megkezdése előtt az immunglobulin-szint meghatározása javasolt.

Azokat a betegeket, akik a rituximab-kezelés után fertőzés tüneteit vagy jeleit észlelik, azonnal ki kell vizsgálni és megfelelő kezelésben kell részesíteni. További rituximab-kúra alkalmazása előtt a betegeknél egy esetleges fertőzés kockázatát ismételten értékelni kell.

Nagyon ritkán halálos kimenetelű progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteket jelentettek a rituximab rheumatoid arthritis és autoimmun betegségek, így szisztémás lupus erythematosus (SLE) és vasculitis kezelésére történő alkalmazását követően.

Hepatitis B-fertőzés
A hepatitis B reaktiválódását, a halálos kimenetelű eseteket is beleértve, jelentették a rituximab-kezelésben részesülő rheumatoid arthritisben, GPA-ban és MPA-ban szenvedő betegeknél.

A rituximab-kezelés megkezdése előtt el kell végezni a hepatitis B-vírus (HBV) szűrését minden betegnél. A szűrés ki kell, hogy terjedjen legalább a HBsAg-státuszra és a HBcAb-státuszra. Ezek a helyi irányelvek szerint más markerek szűrésével is kiegészíthetők. Aktív hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeket nem szabad rituximabbal kezelni. A hepatitis B pozitív szerológiájú betegek (vagy HBsAg vagy HBcAb) konzultáljanak hepatológussal a kezelés megkezdése előtt, valamint megfigyelés alatt kell, hogy álljanak, és a hepatitis B reaktiválódásának elkerülése érdekében, a helyi orvosi előírásoknak megfelelő ellátásban kell részesülniük.

Késői neutropenia
A vér neutrophil-sejteinek vizsgálata szükséges minden rituximab-kezelés előtt és rendszeresen, a kezelés megszünése után 6 hónapig, valamint fertőzés jeleinek vagy tüneteinek esetén (lásd 4.8 pont).

Bőrreakciók
Súlyos bőrreakciókat, mint toxicus epidermalis necrolysist (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Ilyen esemény megjelenésekor, amennyiben az a rituximab alkalmazásával összefüggésben lehet, a kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunizálás
Az orvosnak fel kell mérnie a beteg vakcinációs státusát, és amennyiben lehetséges, a rituximab-kezelés megkezdése előtt, az aktuális immunizálási előírásoknak megfelelően, a betegnek minden előírt védőoltást meg kell kapnia. A védőoltásokat a rituximab első alkalmazása előtt legalább 4 héttel be kell fejezni.

A rituximab-kezelést követően élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták. Ezért élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő védőoltás a rituximab-kezelés alatt vagy perifériás B-sejt depléció idején nem ajánlott.

A rituximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy randomizált vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő, rituximab és metotrexát-kezelésben részesülő betegek válaszarányát hasonlították össze csak metotrexáttal kezelt betegekével, és hasonló válaszarányt tapasztaltak tetanus emlékeztető antigén esetén (39% szemben a 42%-kal), csökkent válaszarányt tapasztaltak pneumococcus poliszacharid vakcina (43% szemben a 82%-kal, legalább kétféle pneumococcus szerotípus antitest) és KLH neoantigén (47% szemben a 93%-kal) esetén, amikor a vakcinát 6 hónappal a rituximab-kezelés után adták. A rituximab-kezelés idején nem élő kórokozót tartalmazó védőoltások szükségessége esetén azokat legalább a következő rituximab kúra előtt 4 héttel be kell adni.

Az összesített, egyéves, rheumatoid arthritisben alkalmazott ismételt rituximab-kezelések után szerzett tapasztalatok szerint a S. pneumoniae, influenza, mumps, rubeola, varicella és tetanus toxoiddal szemben pozitív antitest-titerrel rendelkező betegek aránya általában hasonló volt a vizsgálat

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

megkezdésekor észlelt arányokkal.

Együttes/szekvenciális kezelés rheumatoid arthritisben más DMARD-okkal
A rituximab együttes alkalmazása nem javasolt a rheumatoid arthriris indikáció és adagolás fejezetekben ismertetett szereken kívüli készítményekkel.

A klinikai vizsgálatokból korlátozott számú adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy a rituximab-kezelést követően egyéb DMARD-okkal (beleértve a TNF-gátlókat és más biológiai szereket) folytatott szekvenciális kezelés biztonságosságát teljes mértékben értékelni lehessen (lásd 4.5 pont). A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikailag jelentős fertőzés aránya nem változott, amikor a korábban rituximabbal kezelt betegeknél ezeket a terápiákat alkalmazták, azonban a betegeknél fokozottan figyelni kell a fertőzés jeleit, ha rituximab-kezelés után biológiai ágensekkel és/vagy DMARD-okkal kezelik őket.

Rosszindulatú folyamatok
Az immunmodulátorok növelhetik a malignus betegségek kockázatát. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek körében rituximabbal szerzett kevés tapasztalat alapján (lásd 4.8 pont) a meglévő adatok nem mutatják a rosszindulatú folyamatok kockázatának semmilyen növekedését. Azonban a szolid tumorok kialakulásának lehetséges kockázata jelenleg nem zárható ki.

Segédanyagok
Ez a készítmény 2,3 mmol (52,6 mg) nátriumot tartalmaz 10 mL-es injekciós üvegenként és 11,5 mmol (263,2 mg) nátriumot 50 mL-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által felnőttek számára ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,6%-ának (10 mL-es injekciós üveg) és 13,2%-ának (50 mL-es injekciós üveg).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a rituximab lehetséges gyógyszerkölcsönhatásaira vonatkozóan.

A CLL-ben szenvedő betegeknél a rituximab együttadása nem volt hatással a fludarabin vagy ciklofoszfamid farmakokinetikájára. Ezen kívül a fludarabinnak és ciklofoszfamidnak nem volt nyilvánvaló hatása a rituximab farmakokinetikájára.

A metotrexáttal történő együttadás nincs hatással a rituximab farmakokinetikájára rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken.

Azok a betegek, akiknek humán anti-egér antitest (HAMA) vagy gyógyszer elleni antitest (ADA) titerük van, allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat produkálhatnak, ha más diagnosztikus vagy terápiás monoklonális antitestekkel kezelik őket.

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek közül 283 beteg kapott rituximab-kezelést követően további biológiai DMARD-kezelést (biológiai terápiát). Ezeknél a betegeknél a klinikailag releváns fertőzések aránya 6,01/100 betegév volt a csak rituximabbal történő kezelés idején míg 4,97/100 betegév volt a biológiai DMARD-kezelést követően.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiakban és nőkben

A rituximab B-sejt depléciós betegeken észlelt hosszú retenciós ideje miatt, fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a rituximab-kezelés után még 12 hónapig.

Terhesség

Ismert, hogy az IgG immunglobulinok átjutnak a placentáris barrieren.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Rituximab-kezelésben részesülő anyák újszülötteinek B-sejt szintjét klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Nincsenek megfelelő és jól kontrollált, terhes nőkön végzett vizsgálatokból származó adatok, azonban átmeneti B-sejt depléciót és lymphocytopeniát jelentettek néhány olyan csecsemő esetében, akik a terhességük során rituximabbal kezelt anyáktól születtek. Hasonló hatásokat észleltek állatkísérletekben is (lásd 5.3 pont). Ezért a rituximab nem adható terhes nőknek, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rituximab átjut-e az anyatejbe. Mivel azonban az anyai IgG kiválasztódik a humán anyatejbe, és a rituximab kimutatható volt laktáló majmok tejében, az anyák nem szoptathatnak rituximab-kezelés alatt és a terápiát követően 12 hónapig.

Termékenység

Állatkísérletekben a rituximab nem gyakorolt negatív hatásokat a reproduktív szervekre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rituximab-nak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de a farmakológiai hatás és az eddig jelentett mellékhatások arra utalnak, hogy a rituximab nem vagy alig befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szerzett tapasztalatok felnőtteknél

A biztonságossági profil összefoglalása

A rituximab általános biztonságossági profilja non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben a klinikai vizsgálatokban részt vett betegek adatain, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul. Ezeket a betegeket vagy rituximab monoterápiával (indukciós kezelésként vagy indukciós kezelést követő fenntartó kezelésként) vagy kemoterápiával kombinálva kezelték.

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a rituximab-kezelésben részesülő betegeknél az infúzióval kapcsolatos mellékhatások, melyek a betegek többségénél az első infúzió alatt fordultak elő. Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások incidenciája a következő infúziók során jelentősen csökken, és nyolc adag rituximab infúzió után kevesebb mint 1%.

A klinikai vizsgálatokban fertőzéses események (főként bakteriális és vírusos) a non-Hodgkin lymphomás betegek kb. 30-55%-ánál, és a CLL-ben szenvedő betegek 30-50%-ánál fordultak elő.

A leggyakoribb jelentett vagy megfigyelt súlyos mellékhatások a következők:
- infúzióval kapcsolatos mellékhatások (beleértve a citokinfelszabadulási illetve tumor lízis szindrómát is) lásd 4.4 pont.
- fertőzések lásd 4.4 pont.
- cardiovascularis események lásd 4.4 pont.

Az egyéb súlyos, jelentett gyógyszermellékhatások között van a hepatitis B reaktiválódása és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A rituximab önmagában vagy kemoterápiával való kombinációs alkalmazása során jelentett

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

mellékhatások gyakoriságát az 3. táblázat foglalja össze. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 - <1/10), nem gyakori (≥1/1000 - <1/100), ritka (≥1/10 000 - <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A csak a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások és azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehet megbecsülni a „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra.

3. táblázat A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások a rituximab monoterápiás/fenntartó kezelésben vagy kemoterápiával kombinált kezelésben részesült, non-Hodgkin lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegeknél

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, [+]bronchitis	szepszis, [+]tüdőgyulladás, [+]lázas fertőzés, [+]herpes zoster, [+]légúti fertőzés, gombafertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, [+]akut bronchitis, [+]sinusitis, hepatitis B[1]		súlyos vírusfertőzés[2] Pneumocystis jirovecii	PML	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia, leukopenia, [+]lázas neutropenia, [+]thrombocytopenia	anaemia, [+]pancytopenia, [+]granulocytopenia	coagulatiós zavarok, anaemia aplastica, haemolyticus anaemia, lymphadeno-pathia		a szérum IgM-szint átmeneti növekedése[3]	késői neutropenia[3]
Immunrendszeri betegségek és tünetek	infúzióval kapcsolatos reakciók, angioedema	túlérzékenység		anaphylaxia	tumor lízis szindróma, citokinfelszabadulási szindróma[4], szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut reverzibilis thrombocytopenia[4]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperglykaemia, testtömeg csökkenés, perifériás oedema, arcoedema, LDH emelkedés, hypocalcaemia				
Pszichiátriai kórképek			depresszió, idegesség			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		paraesthesia, hypaesthesia, agitáció, álmatlanság, vasodilatatio, szédülés, szorongás	dysgeusia		perifériás neuropathia, arcidegbénulás[5]	cranialis neuropathia, egyéb érzéskiesések[5]
Szembetegségek és szemészeti tünetek		könnytermelés zavara, conjunctivitis			súlyos látásvesztés[5]	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus, fülfájás				hallásvesztés[4]

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		[+]myocardialis infarctus[4 és 6], arrhythmia, [+]pitvarfibrilláció, tachycardia, [+]szívbetegség	[+]balkamra elégtelenség, [+]supraventricu-laris tachycardia, [+]ventricularis tachycardia, [+]angina, [+]myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardialis betegségek[4 és 6]	szívelégtelenség[4 és 6],	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclasticus vasculitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		bronchospasmus[4], légzőrendszeri betegség, mellkasi fájdalom, dyspnoe, fokozott köhögés, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, tüdőbetegség, hypoxia	interstitialis tüdőbetegség[7]	légzési elégtelenség[4]	tüdő infiltráció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	émelygés	hányás, diarrhoea, hasi fájdalom, dysphagia, stomatitis, székrekedés, dyspepsia, anorexia, torok irritáció	haspuffadás		emésztőrendszeri perforáció[7]	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	pruritus, bőrkiütés, [+]alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, [+]bőrbetegség			súlyos bullosus bőrreakciók, Stevens- Johnson-szindróma toxicus epidermalis necrolysis[7] (Lyell-szindróma)[7]	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					veseelégtelenség[4]	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás, asthenia, fejfájás	tumorfájdalom, kipirulás, elesettség, megfázásra jellemző tünetek, [+]fáradtság, [+]hidegrázás, [+]több szervre kiterjedő elégtelenség[4]	fájdalom az infúzió helyén			
Laboratóriumi és egyéb vizsgáltok eredményei	csökkent IgG-szint					

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert

Minden mellékhatás gyakorisága az összes súlyossági fokozatba eső reakció (enyhétől a súlyosig) figyelembe vételével került meghatározásra, kivéve a "+" jelzett mellékhatásokat, melyeknél csak a súlyos reakciók kerültek beszámításra (≥ 3. fokozat, NCI common toxicity criteria). A vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb gyakoriság került csak megemlítésre.

[1] beleértve a reaktiválódást és új fertőzést; gyakoriság R--FC séma alapján a relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában

[2] lásd alább a fertőzések fejezetét is

[3] lásd alább a hematológiai mellékhatások fejezetét is

[4] lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciók fejezetét is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek.

[5] a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a rituximab-kezelés befejezése után legfeljebb néhány hónappal fordultak elő.

[6] főként az előzetes szívbetegségekben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél volt megfigyelhető és leginkább az infúziós reakciókkal függött össze.

[7] halálos kimenetelű esetek is előfordultak

A következőket is nemkívánatos eseményként jelentették a klinikai vizsgálatok során, de hasonló vagy kisebb incidenciával fordultak elő a rituximab karokon, mint a kontroll-karokon: haematotoxicitás, neutropeniás fertőzés, húgyúti fertőzés, érzékelési zavar, pyrexia.

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatásokra gyanús jeleket és tüneteket a betegek több mint 50%-ánál jelentettek a klinikai vizsgálatokban, ezek főként az első infúziót követően, általában az első egy-két órán belül voltak észlelhetők. A főbb tünetek többek közt láz, hidegrázás és borzongás voltak. Az egyéb tünetek a kipirulás, angiooedema, bronchospasmus, hányás, hányinger, urticaria/bőrkiütés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, pruritus, fájdalom, tachycardia, hypertensio, hypotensio, dyspnoe, dyspepsia, asthenia és a tumor lízis szindróma tünetei voltak. Infúzióval kapcsolatos súlyos mellékhatások (így bronchospasmus, hypotensio) az esetek legfeljebb 12%-ában fordultak elő.

Ezeken kívül néhány esetben jelentettek még myocardialis infarctust, pitvarfibrillációt, tüdőoedemát és akut reverzibilis thrombocytopeniát. A korábban meglévő szívbetegségek, így az angina pectoris vagy pangásos szívelégtelenség vagy súlyos cardialis betegségek (szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció) rosszabbodását, tüdőoedemát, több szervre kiterjedő elégtelenséget, tumor lízis szindrómát, citokinfelszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget, légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. A súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakciók incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során és a nyolcadik rituximabot tartalmazó kezelési ciklusig 1% alá csökkent.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A rituximab B-sejt depléciót váltott ki a betegek kb. 70-80%-ánál, de csak kevés betegnél járt együtt a szérum immunglobulinszint csökkenésével.

A randomizált vizsgálatok rituximabot tartalmazó karjában magasabb incidenciával jelentettek lokális candida fertőzéseket, illetve herpes zostert. Súlyos fertőzéseket a rituximab monoterápiával kezelt betegek kb. 4%-ánál jelentettek. A legfeljebb 2 évig tartó rituximab fenntartó kezelés során a fertőzéseket, beleértve a 3. vagy 4. fokozatú fertőzéseket is, általánosságban nagyobb gyakorisággal figyelték meg az obszervációs csoporthoz képest. A kétéves kezelési periódus alatt a fertőzések tekintetében kumulatív toxicitást nem jelentettek. Rituximab-kezelés során ezen kívül más, súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű új vagy kiújult vagy súlyosbodott vírusfertőzéseket is jelentettek. A betegek többsége a rituximabot kemoterápiával kombinációban vagy egy hemopoetikus őssejttranszplantáció részeként kapta. Ezekre a súlyos vírusfertőzésekre példák a herpes vírusok (Cytomegalovírus, Varicella zoster és Herpes simplex vírus), a JC vírus (progresszív multifokális leukoencephalopathia [PML]) és a hepatitis C vírus által okozott fertőzések. Halálos kimenetelű PML eseteket, amelyek a betegség progressziója és az ismételt kezelés után történtek, szintén jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A hepatitis B reaktiválódásának eseteit is jelentették, melynek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik a rituximabot citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták. A relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél a 3. és 4. fokozatú hepatitis B-fertőzés (reaktiválódás és új fertőzés) incidenciája 2% volt R-FC-csoportban szemben az FC-csoport 0%-ával. A már korábban meglévő Kaposi-sarcoma progresszióját figyelték meg rituximabbal kezelt betegeknél.

Ezek az esetek nem jóváhagyott indikációkban fordultak elő, és a betegek többsége HIV pozitív volt.

Hematológiai mellékhatások
A klinikai vizsgálatokban 4 hetes rituximab monoterápia során hematológiai eltérések csak kevés betegnél fordultak elő, és általában enyhék és reverzibilisek voltak. Súlyos (3-4. fokozatú) neutropenia a betegek 4,2%-ánál, súlyos anaemia a betegek 1,1%-ánál, és súlyos thrombocytopenia a betegek 1,7%-ánál fordult elő. A legfeljebb 2 évig tartó rituximab fenntartó kezelés során magasabb incidenciával jelentettek leukopeniát (5%, ill. 2%, 3-4. fokozat) és neutropeniát (10%, ill. 4%, 3-4. fokozat), mint az obszervációs csoportban. A thrombocytopenia incidenciája alacsony volt (< 1%, 3-4. fokozat) és a kezelési karok között nem volt különbség. A kezelési ciklus alatt a rituximab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a 3-4. fokozatú leukopeniát (R-CHOP 88% szemben a CHOP 79%-kal, R-FC 23% szemben a FC 12%-kal), neutropeniát (R-CVP 24% szemben a CVP 14%-kal, R-CHOP 97% szemben a CHOP 88%-kal, R-FC 30% szemben a FC 19%-kal korábban nem kezelt CLL-ben), pancytopeniát (R-FC 3% szemben a FC 1%-kal korábban nem kezelt CLL-ben) általában magasabb incidenciával jelentették, mint a csak kemoterápiában részesülő betegeknél. Azonban a rituximab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél észlelt magasabb neutropenia incidencia nem járt együtt a fertőzések és parazitafertőzések incidenciájának növekedésével a csak kemoterápiával kezelt betegekhez képest. Korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter CLL vizsgálatokban megállapították, hogy az R-FC kezelésben részesült betegek legfeljebb 25%-ánál a neutropenia elhúzódott (meghatározása a neutrophilszám $1x10^9$/l alatt marad az utolsó adagot követő 24. és 42. nap között) vagy később alakult ki (meghatározása a neutrophilszám $1x10^9$/l alatt az utolsó adagot követő 42 napon túl olyan betegeknél, akiknél nem fordult elő elhúzódó neutropenia vagy akiknél 42 napnál hamarabb rendeződött) a rituximab és FC kombinációs kezelést követően. Az anaemia incidenciája tekintetében nem volt megfigyelhető különbség. Néhány esetben késői neutropeniát jelentettek, melyek az utolsó rituximab infúzió alkalmazása után több mint négy héttel fordultak elő. A CLL első vonalbeli kezelésének vizsgálatában a Binet stádiumbeosztás szerinti „C” stádiumban lévő betegek az R-FC karon több nemkívánatos eseményt tapasztaltak, mint az FC karon (R-FC 83%, míg FC 71%). A relapszusos/refrakter CLL vizsgálatban 3. és 4. fokozatú thrombocytopeniát a betegek 11%-ánál jelentettek az R-FC-csoportban míg a betegek 9%-ánál az FC- csoportban.

A rituximab vizsgálatokban Waldenström-féle makroglobulinaemiában szenvedő betegeknél a szérum IgM-szintek átmeneti emelkedését figyelték meg a kezelés megkezdése után, ami hiperviszkozitással és ehhez kapcsolódó tünetekkel járhat együtt. Az átmeneti IgM-szint emelkedés általában 4 hónapon belül, legalább a kezelés megkezdése előtti értékre visszatért.

Cardiovascularis mellékhatások
A rituximab monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban cardiovascularis reakciók a betegek 18,8%-ánál fordultak elő, ezek között a leggyakrabban jelentett esetek a hypotensio és hypertensio voltak. 3. vagy 4. fokozatú arrhythmia eseteket (beleértve a ventricularis és supraventricularis tachycardiát) és az infúzió alatt angina pectoris kialakulását jelentették. A fenntartó kezelés során a 3-4. fokozatú szívbetegségek incidenciája hasonlónak bizonyult a rituximabbal kezelt betegeknél és az obszervációs csoportban. Súlyos nemkívánatos eseményekként jelentett cardialis események (beleértve a pitvarfibrillációt, myocardialis infarctust, balkamra elégtelenséget, myocardialis ischaemiát) a rituximabbal kezelt betegek 3%-ánál, míg az obszervációs csoportban a betegek < 1%-ánál fordultak elő. A rituximab és kemoterápia kombinációját értékelő vizsgálatokban a 3. és 4. fokozatú szívritmuszavarok, főképpen a supraventricularis arrhythmiák, mint a tachycardia és pitvarlebegés/fibrilláció incidenciája nagyobb volt az R-CHOP-csoportban (14 beteg, 6,9%), mint a CHOP-csoportban (3 beteg, 1,5%). Ezen arrhythmiák mindegyike vagy a rituximab infúzióval összefüggésben alakult ki, vagy a kialakulásukra hajlamosító körülményekkel társult, mint például láz, fertőzés, akut myocardialis infarctus vagy már meglévő légúti vagy cardiovascularis betegség. Más 3. és 4. fokozatú cardialis esemény incidenciájában nem volt különbség az R-CHOP- és CHOP- csoportok között, beleértve a szívelégtelenséget, a myocardium betegséget és koszorúér-betegség manifesztációját is. A CLL kezelésének vizsgálatában a 3. vagy 4. fokozatú szívbetegségek teljes incidenciája alacsony volt mind az első vonalbeli vizsgálatban (R-FC 4%, míg FC 3%) és a relapszusos/refrakter vizsgálatban is (R-FC 4%, FC 4%).

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Légzőrendszer
Intersticialis tüdőbetegség eseteket jelentettek, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Neurológiai betegségek
A kezelési periódus alatt (indukciós kezelési fázis, R-CHOP kezelés, legfeljebb 8 cikluson át) négy, R-CHOP-kezelésben részesült, cardiovascularis kockázati tényezőkkel bíró betegnél (2%) alakult ki thromboemboliás cerebrovascularis esemény az első kezelési ciklusban. Az egyéb thromboemboliás történések incidenciájában nem volt különbség a két kezelési csoport között. Ezzel szemben három, a CHOP-csoportba tartozó betegnél (1,5%) fordult elő cerebrovascularis esemény, mindegyik a követési periódusban. A CLL első vonalbeli kezelésének vizsgálatában a 3. vagy 4. fokozatú idegrendszeri betegségek teljes incidenciája alacsony volt mind az első vonalbeli vizsgálatban (R-FC 4%, FC 4%) és a relapszusos/refrakter vizsgálatban is (R-FC 3%, FC 3%).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) / reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Ennek jelei és tünetei lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hypertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hypertensio, immunszupresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Gastrointestinalis betegségek
A non-Hodgkin lymphoma kezelésére rituximabot kapó betegeknél emésztőrendszeri perforációt figyeltek meg, mely néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezekben az esetekben a rituximabot többnyire kemoterápiával együtt alkalmazták.

IgG-szintek
A rituximab fenntartó kezelést relapszusos/refrakter follicularis lymphomában értékelő klinikai vizsgálatokban az indukciós kezelés után a medián IgG-szintek a normálérték alsó határa alatt voltak (<7 g/l), mind az obszervációs, mind a rituximab-csoportban. Az obszervációs csoportban a medián IgG-szint később a normálérték alsó határa fölé emelkedett, de állandó maradt a rituximab-kezelés alatt. A normálérték alsó határa alatti IgG-szinttel rendelkező betegek aránya 60% volt a rituximab-csoportban a 2 éves periódus folyamán, az obszervációs-csoportban azonban csökkent (36% 2 év után).

Kisszámú spontán és irodalmi hypogammaglobulinaemiás esetet észleltek a rituximabbal kezelt gyermekeknél, melyek néhány esetben súlyosak voltak és hosszú távú immunglobulin szubsztitúciós terápia vált szükségessé. A hosszú távú B-sejt depléció következményei gyermekek esetében nem ismertek.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysist (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Betegszubpopulációk - rituximab monoterápia
Idősek (≥ 65 éves):
Az észlelt különböző fokú gyógyszermellékhatások és a 3. és 4. fokozatú mellékhatások incidenciája időseknél és fiataloknál (< 65 éves) hasonló volt.

Nagy tumor tömeggel járó betegségben szenvedők
Nagy tumor tömeggel járó betegségben szenvedő betegeknél nagyobb incidenciával fordult elő 3. és 4. fokozatú mellékhatás mint a nem nagy tumortömegű betegségben szenvedő betegeknél (25,6% illetve 15,4%). Bármilyen fokozatú mellékhatás incidenciája a betegek e két csoportjában hasonló volt.

Ismételt kezelés
A további, ismételt rituximab-kezelések során mellékhatást észlelő betegek százalékos aránya hasonló volt az első kezelés során mellékhatást észlelt betegek százalékos arányához (bármilyen fokozatú és 3. és 4. fokozatú).

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Beteg-szubpopulációk - rituximab kombinációs kezelés
Idősek (≥ 65 éves):
A 3. és 4. fokozatú vérképzőszervi és nyirokrendszeri mellékhatások incidenciája a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő idős betegeknél magasabb volt, mint a fiatal (< 65 éves) betegeknél.

Tapasztalatok gyermek- és serdülőkorú DLBCL/BL/BAL/BLL-betegek esetében

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy több központban végzett, nyílt elrendezésű, véletlen besorolásos vizsgálatban tanulmányozták a rituximab-val vagy anélkül adott Lymphome Malin B kemoterápia (LMB) alkalmazását korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív gyermek- és serdülőkorú (≥6 hónap és <18 éves kor közötti) DLBCL/BL/BAL/BLL-betegeknél.

Összesen 309 gyermek- és serdülőkorú beteg kapott rituximab, és ők kerültek a biztonságossági elemzéshez kijelölt populációba. Az egyik vizsgálati karba randomizált betegek az LMB kemoterápiát rituximab együtt kapták, a másik vizsgálati kar betegei LMB-kezelésben részesültek, a rituximab 375 mg/testfelszín m^2 dózisban alkalmazták, összesen hat iv. infúzióban (kettőt-kettőt a két indukciós kezelési ciklusban, egyet-egyet pedig a két LMB sémájú konszolidáló kezelési ciklusban).

A rituximab biztonságossági profilja korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív, DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú (≥6 hónap és <18 éves kor közötti) betegeknél típusát, jellegét és súlyosságát tekintve általában megegyezett az NHL-ben és CLL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljával. A rituximab kemoterápiához való hozzáadása az önállóan alkalmazott kemoterápiához képest néhány esemény, köztük a fertőzések (beleértve a szepszist) megnövekedett kockázatát eredményezte.

Tapasztalatok rheumatoid arthritisben

A biztonságossági profil összefoglalása

A rituximab rheumatoid arthritisben mutatott összesített biztonságossági profilja a klinikai vizsgálatokban részt vett betegek adatain és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul.

A rituximab biztonságossági profiljának összefoglalása súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a következő bekezdésekben található. Klinikai vizsgálatokban több mint 3100 beteg kapott legalább egy kezelési ciklust, őket 6 hónaptól 5 évig tartó időszakon át követték. Körülbelül 2400 beteg kapott két vagy több kezelési ciklust, köztük több mint 1000 beteg kapott öt vagy több kezelési ciklust. A forgalomba hozatal után összegyűjtött biztonságossági adatok a rituximab klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatás-profilját tükrözik (lásd 4.4 pont).

A betegek 2 x 1000 mg rituximab-kezelést kaptak két hetes intervallummal, kiegészítésként a metotrexát terápiához (10-25 mg/hét). A rituximab infúziót 100 mg metilprednizolon intravénás infúziója után adták, a betegek 15 napig orális prednizon kezelést is kaptak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a 4. táblázatban vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 - <1/10), nem gyakori (≥1/1000 - <1/100) és nagyon ritka (<1/10 000). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A leggyakoribb mellékhatások, melyeket a rituximab-kezelés váltott ki, az infúzióval kapcsolatos reakciók voltak. Az infúziós reakciók teljes incidenciája 23% volt a klinikai vizsgálatokban az első infúziónál, és ez a további infúziók során csökkent. A súlyos infúziós reakciók nem voltak gyakoriak (a betegek 0,5%-nál fordultak elő) és túlnyomórészt az első kezelési ciklus alatt léptek fel. A

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

rheumatoid arthritises betegeknél rituximabbal végzett klinikai vizsgálatokban tapasztalt mellékhatásokon kívül a forgalomba hozatalt követően progresszív multifocalis leukoencephalopathiát (PML) (lásd 4.4 pont) és szérumbetegség-szerű reakciót is jelentettek.

4. táblázat A rheumatoid arthritisben szenvedő, rituximabbal kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások összefoglalása

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzések	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B reaktivációja
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		neutropenia[1]		késői neutropenia[2]	szérumbetegségszerű reakciók
Immunrendszeri betegségek és tünetek **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók**	[3]infúzióval kapcsolatos reakciók (hypertensio, hányinger, kiütés, láz, pruritus, urticaria, torok irritáció, hőhullám, hypotensio, rhinitis, hidegrázás, tachycardia, fáradtság, oropharyngealis fájdalom, perifériás oedema, erythema)		[3]infúzióval kapcsolatos reakciók (generalizált oedema, bronchospasmus, sípoló légzés, laryngeális oedema, angioneurotikus oedema, generalizált pruritus, anaphylaxia, anaphylaxiás reakció)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypercholesterinaemia			
Pszichiátriai kórképek		depresszió, szorongás			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	paraesthesia, migrén, szédülés, ischias			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				angina pectoris, pitvarfibrilláció szívelégtelenség, myocardialis infarctus	pitvarlebegés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		dyspepsia, hasmenés, gastrooesophagealis reflux, szájfekély, gyomortáji fájdalom			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		alopecia			toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma), Stevens-Johnson-szindróma[5]
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		arthralgia / izomfájdalom, osteoarthritis, bursitis			

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgM szintek[4]	csökkent IgG szintek[4]			

[1] Gyakorisági kategória klnikai vizsgálatok részeként végzett rutin laboratóriumi vizsgálatok laboratóriumi értékeiből származik
[2] Gyakorisági kategória a post-marketing adatokból származik.
[3] A reakciók az infúzió beadása során vagy az infúzió beadása után 24 órán belül fordultak elő. Az infúzióval kapcsolatos reakciókat lásd az alábbiakban is. Az infúzióval kapcsolatos reakciók túlérzékenység és/vagy a hatásmechanizmus következményeként fordulhatnak elő.
[4] Magába foglalja a rutin laboratóriumi vizsgálatok részeként gyűjtött megfigyeléseket
[5] Magába foglalja a halálos kimenetelű eseteket

Ismételt kúrák
Az ismételt kúrára vonatkozó mellékhatásprofil hasonló az első kezelés során megfigyelthez. Az első rituximab-expozíció után kialakuló összes mellékhatás előfordulási gyakorisága az első 6 hónap alatt volt a legmagasabb, és azután csökkent. Ezek nagy részét az infúziós reakciók (leggyakrabban az első kezelési ciklus alatt), a rheumatoid arthritis kiújulása és a fertőzések tették ki, melyek mindegyike a kezelés első hat hónapjában fordult elő gyakrabban.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúziós reakciók
A rituximab alkalmazása során a klinikai vizsgálatokban előforduló leggyakoribb mellékhatások az infúziós reakciók (IRR, infusion-related reaction) voltak (lásd 4. táblázat). A 3189, rituximabbal kezelt beteg közül 1135 (36%) betegnél észleltek legalább egyszer IRR-t, a 3189 beteg közül 733-an (23%) az első rituximab kezelési ciklus első infúzióját követően tapasztaltak IRR-t. Az IRR-k előfordulása minden további infúzió során csökkent. A klinikai vizsgálatokban a betegek kevesebb mint 1%-ánál (17/3189) lépett fel súlyos IRR. A klinikai vizsgálatokban CTC (kemoterápia toxicitási kritérium) 4-es fokozatú IRR nem fordult elő, valamint IRR-rel összefüggő haláleset sem. A CTC 3-as fokozatú események, ill. a kezelés megszakításához vezető IRR-ek aránya az egymást követő kezelési cilusok során csökkent, előfordulásuk a 3. ciklustól kezdve ritka volt. Az intravénás glükokortikoiddal végzett premedikáció jelentősen csökkentette az IRR-ek incidenciáját és súlyosságát (lásd 4.2 és 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően halálos kimenetelű, súlyos infúziós reakciókat jelentettek.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyet a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a gyorsabb rituximab infúzió biztonságosságának értékelésére terveztek, olyan közepesen súlyos, súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő betegek kaphattak 2 órás rituximab intravénás infúziót, akiknél az első vizsgált infúzió beadása közben vagy az infúziót követő 24 órán belül nem tapasztaltak súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakciót. Azok a betegek kizárásra kerültek a vizsgálatból, akik kórelőzményében súlyos infúzió beadásával összefüggő reakció szerepelt bármilyen rheumathoid arthitisre alkalmazott biológiai terápiával kapcsolatosan. Az infúzió beadásával összefüggő reakciók gyakorisága, típusa és súlyossága megegyező volt a korábban megfigyeltekkel. Súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakciókat nem figyeltek meg.

Fertőzések
A rituximab-kezelésben részesült betegek között a fertőzések teljes előfordulási aránya kb. 94/100 betegév volt. A fertőzések túlnyomórészt enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak, és köztük nagyrészben felsőlégúti és húgyúti fertőzések fordultak elő. Azon fertőzések incidenciája, amelyek súlyosak voltak vagy i.v. antibiotikum-kezelést tettek szükségessé, 4/100 betegév volt. A súlyos fertőzések aránya nem nőtt szignifikáns mértékben az ismételt rituximab-ciklusok során. A klinikai vizsgálatokban az alsó légúti fertőzéseket (beleértve a pneumoniát) hasonló incidenciával jelentették a rituximab-karoknál, mint a kontroll-karoknál.

Halálos kimenetelű progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteket jelentettek a rituximab autoimmun betegségek kezelésére történő alkalmazását követően. Ezek között volt rheumatoid arthritis és más, az alkalmazási előírásban javallatként nem jóváhagyott („off-label”) autoimmun betegségek, így szisztémás lupus erythematosus (SLE) és vasculitis.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az olyan, non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegeknél, akik a rituximabot citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták, a hepatitis B reaktiválódásának eseteit jelentették (lásd non-Hodgkin lymphoma). A hepatitis B-fertőzés reaktiválódását nagyon ritkán rheumatoid arthritisben szenvedő, rituximabbal kezelt betegeknél is jelentették (lásd 4.4 pont).

Cardiovascularis mellékhatások
Súlyos cardialis mellékhatások előfordulási aránya 1,3/100 betegév volt a rituximabbal kezelt betegeknél, míg a placebóval kezelt betegeknél ez 1,3/100 betegév volt. Az ismételt ciklusok során nem nőtt azon betegek aránya, akiknél cardialis mellékhatást (összes vagy súlyos) tapasztaltak.

Neurológiai események
Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Az általa okozott panaszok és tünetek lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hypertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hypertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Neutropenia
Rituximab-kezeléssel összefüggő neutropenia eseteket figyeltek meg, melyek többsége átmeneti és enyhe vagy közepes súlyosságú volt. A neutropenia a rituximab beadását követően hónapokkal később is előfordulhat (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok placebokontrollos szakaszaiban a rituximabbal kezelt betegek 0,94%-ánál (13/1382) és a placebo csoportban lévő betegek 0,27-ánál (2/731) alakult ki súlyos neutropenia.

Neutropeniás eseményeket, köztük súlyos késői megjelenésű és tartós neutropeniát, ritkán jelentettek a forgalomba hozatalt követően. melyek néhány esetben halálos kimenetelű fertőzésekkel jártak együtt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysist (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Laboratóriumi eltérések
Hypogammaglobulinaemiát (az IgG vagy IgM szintje a normálérték alsó határa alatt) megfigyeltek a rituximabbal kezelt RA-s betegeknél. Az összes fertőzés vagy a súlyos fertőzések aránya nem növekedett az alacsony IgG vagy IgM szint kialakulása után (lásd 4.4 pont).

Kisszámú spontán és irodalmi hypogammaglobulinaemiás esetet észleltek a rituximabbal kezelt gyermekeknél, melyek néhány esetben súlyosak voltak és hosszú távú immunglobulin szubsztitúciós terápia vált szükségessé. A hosszú távú B-sejt depléció következményei gyermekek esetében nem ismertek.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

<u>*Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA) szerzett tapasztalatok*</u>

A remisszió indukciója felnőtteknél (GPA/MPA 1. vizsgálat)

A GPA/MPA 1. vizsgálatban 99 felnőtt beteg részesült rituximab- (375 mg/m^2 hetente egyszer, négy héten át) és glükokortikoid kezelésben a GPA és az MPA remissziójának indukálása céljából (lásd 5.1 pont).

Az 5. táblázatban felsorolt összes mellékhatás a rituximabbal kezelt csoportban jelentkező nemkívánatos esemény volt, amelyek előfordulási gyakorisága ≥ 5% volt és a gyakoriságuk nagyobb volt a rituximab-csoportban, mint a komparátor csoportban.

5. táblázat A GPA/MPA 1. vizsgálatban rituximab-val kezelt betegeknél 6 hónapnál ≥5% gyakorisággal és a komparátor csoporténál nagyobb gyakorisággal előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszeri osztály **Mellékhatás**	**Rituximab** **(n = 99)**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Húgyúti fertőzés	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Thrombocytopenia	7%
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Citokinfelszabadulási szindróma	5%
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Hyperkalaemia	5%
Pszichiátriai kórképek	
Insomnia	14%
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Szédülés	10%
Remegés	10%
Érbetegségek és tünetek	
Hypertonia	12%
Kipirulás	5%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Köhögés	12%
Dyspnoe	11%
Orrvérzés	11%
Orrdugulás	6%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Székrekedés	5%
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Akne	7%
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Izomgörcsök	18%
Arthralgia	15%
Hátfájdalom	10%
Izomgyengeség	5%
Musculoskeletalis fájdalom	5%
Végtagfájdalom	5%
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Perifériás ödéma	16%
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Csökkent haemoglobin	6%

Fenntartó kezelés felnőtteknél (GPA/MPA 2. vizsgálat)
A GPA/MPA 2. vizsgálat során összesen 57 súlyos, aktív GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt beteget kezeltek rituximabbal a remisszió fenntartása érdekében (lásd 5.1 pont).

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

6. táblázat A GPA/MPA 2. vizsgálatban, rituximabot kapó felnőtt betegeknél ≥ 5% gyakorisággal és a komparátorénál nagyobb gyakorisággal előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszeri osztály Mellékhatás	Rituximab (n = 57)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Bronchitis	14%
Rhinitis	5%
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Láz	9%
Influenzaszerű betegség	5%
Perifériás ödéma	5%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hasmenés	7%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Dyspnoea	9%
Sérülés, mérgezés és beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Infúzió beadásával összefüggő reakciók[1]	12%
[1]Az infúzió beadásával összefüggő reakciók részletei a "Kiválasztott mellékhatások leírása" című szakaszban találhatók.	

A teljes biztonságossági profil összhangban volt a rituximab-nak a GPA-t és az MPA-t is magába foglaló engedélyezett autoimmun indikációkban, jól megalapozott biztonságossági profiljával. Összességében a rituximab-karon lévő betegek 4%-a tapasztalt olyan mellékhatásokat, melyek a kezelés leállításához vezettek. A rituximab-karon a legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt. A rituximab-karon egyetlen betegnél sem fordult elő halálos kimenetelű mellékhatás.

A leggyakrabban jelentett, ADR-nek tekinthető események az infúzió beadásával összefüggő reakciók és a fertőzések voltak.

Hosszú távú utánkövetés (GPA/MPA 3. vizsgálat)
Egy hosszú távú obszervációs biztonságossági vizsgálatban 97 GPA/MPA-ban szenvedő beteg kapott rituximab-kezelést (átlagosan 8 [1-28] infúziót) legfeljebb 4 évig, az orvos általános gyakorlatának és megítélésének megfelelően. Az általános biztonságossági profil összhangban volt a rituximab RA, GPA és MPA esetén megfigyelt, jól megalapozott biztonságossági profiljával, és új mellékhatásokat nem jelentettek.

Gyermekek és serdülők
Egy nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálatot végeztek 25, súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermek és serdülő részvételével. A teljes vizsgálati időszak egy 6 hónapig tartó remisszióindukciós fázisból és az azt követő legalább 18 hónapos utánkövetésből állt, összesen legfeljebb 4,5 évig. A követési fázis során a rituximab alkalmazásáról a vizsgálóorvos döntött (a 25-ből 17 beteg kapott kiegészítő rituximab-kezelést). Az egyéb immunszuppresszív terápiával végzett egyidejű kezelés engedélyezett volt (lásd 5.1 pont).

Nemkívánatos eseményeknek azokat a nemkívánatos hatásokat tekintették, melyek incidenciája ≥10% volt. Ezek a következők voltak: fertőzések (17 beteg [68%] a remisszióindukciós fázisban; 23 beteg [92%] a teljes vizsgálati időszakban), IRR-ek (15 beteg [60%] a remisszióindukciós fázisban; 17 beteg [68%] a teljes vizsgálati időszakban) és hányinger (4 beteg [16%] a remisszióindukciós fázisban;

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

5 beteg [20%] a teljes vizsgálati időszakban).

A teljes vizsgálati időszakban a rituximab biztonságossági profilja megegyezett azzal, amelyről a remisszióindukciós fázisban számoltak be.

A rituximab biztonságossági profilja GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél - típusát, jellegét és súlyosságát tekintve - megegyezett a felnőtt betegeknél a jóváhagyott atoimmun indikációkban ismert biztonságossági profillal, beleértve a GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtt betegeket.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúziós beadásával összefüggő reakciók
A GPA/MPA 1. vizsgálatban (felnőtteken végzett remisszióindukciót vizsgáló klinikai vizsgálat) infúziós reakcióként (IRR) volt definiálva minden olyan nemkívánatos esemény, amely az infúzió beadását követően 24 órán belül jelentkezik, és a vizsgálók a biztonsági populációban infúziós reakciónak tartották. A rituximabbal kezelt 99 beteg közül 12 betegnél (12%) fordult elő legalább egy, infúziós reakció (IRR). Az összes infúziós reakció CTC szerinti 1-es vagy 2-es fokozatú volt. A leggyakoribb infúziós reakciók a következők voltak: citokin-felszabadulási szindróma, kipirulás, torok irritáció és remegés. A rituximab adagolása intravénás gülokortikoidokkal kombinációban történt, amely csökkentheti ezen események kialakulásának gyakoriságát és súlyosságát.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban (felnőtteken fenntartó terápiával végzett klinikai vizsgálat) a rituximab-karon 7/57 (12%) beteg tapasztalt legalább egy infúzióval kapcsolatos reakciót. Az IRR-tünetek előfordulási gyakorisága az első infúzió alatt vagy azt követően (9%) volt a legmagasabb, és a további infúziókkal csökkent (< 4%).

Az összes IRR tünet enyhe vagy mérsékelt volt és ezek többségét a „Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek”, valamint „ A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszer kategóriákban jelentették.

A GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatban jelentett IRR-eket túlnyomórészt az első infúzió beadásakor észlelték (8 beteg [32%]), majd az újabb rituximab-infúziók beadásakor csökkentek (20% a második infúzióval, 12% a harmadik infúzióval és 8% a negyedik infúzióval). A remisszióindukciós fázisban leggyakrabban jelentett IRR-tünetek a következők voltak: fejfájás, kiütés, orrfolyás és láz (8% mindegyik tünet esetében). Az IRR-ek észlelt tünetei hasonlóak voltak a rituximab kezelt, GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. Az IRR-ek többsége 1. és 2. fokozatú volt, két nem súlyos 3. fokozatú IRR fordult elő, 4. és 5. fokozatú IRR-ekről pedig nem számoltak be. Egy súlyos, 2. fokozatú IRR-ről (generalizált ödéma, ami kezelés hatására rendeződött) számoltak be egy betegnél (lásd 4.4 pont).

Fertőzések
A GPA/MPA 1. vizsgálatban a fertőzések teljes előfordulási aránya kb. 237/100 betegév volt (95%-os CI 197-285) a 6 hónapos elsődleges végpontnál. A fertőzések túlnyomórészt enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak, és köztük nagyrészben felsőlégúti, herpes zoster és húgyúti fertőzések fordultak elő.

A súlyos fertőzések incidenciája megközelítőleg 25/100 betegév volt. A rituximab-csoportban a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a pneumonia volt, 4%-os gyakorisággal.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban a rituximab-karon 30/57 (53%) beteg tapasztalt fertőzést. Az összes súlyossági fokozatú fertőzés előfordulási gyakorisága hasonló volt az egyes karok esetében. A fertőzések túlnyomórészt enyhék vagy mérsékeltek voltak. A rituximab-karon előforduló leggyakoribb fertőzések a felső légúti fertőzések, a gastroenteritis, a húgyúti fertőzések és a herpes zoster voltak. A súlyos fertőzések előfordulási gyakorisága mindkét karon hasonló volt (kb. 12%). A rituximab-csoportban a leggyakrabban súlyos mellékhatásként jelentett fertőzés az enyhe vagy mérsékelt bronchitis volt.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A klinikai vizsgálatban a súlyos, aktív GPA-ban és MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében jelentett fertőzések 91%-a nem volt súlyos és 90%-a enyhe vagy közepesen súlyos volt.

A leggyakoribb fertőzések a teljes fázisban a következők voltak: felső légúti fertőzések (upper respiratory tract infection, URTI) (48%), influenza (24%), kötőhártya-gyulladás (20%), nasopharyngitis (20%), alsó légúti fertőzések (16%), sinusitis (16%), vírusos URTI-k (16%), fülfertőzés (12%), gastroenteritis (12%), pharyngitis (12%), húgyúti fertőzés (12%). Súlyos fertőzésekről 7 betegnél (28%) számoltak be, és ezek a következők voltak: influenza (2 beteg [8%]) és alsó légúti fertőzés (2 beteg [8%]) mint leggyakrabban jelentett események.

Rosszindulatú elváltozások
A GPA/MPA 1. vizsgálatban a GPA-ban és MPA-ban szenvedő, rituximabbal kezelt betegek körében a rosszindulatú elváltozások gyakorisága a vizsgálat általános lezárásának időpontjában (amikor az utolsó betegnél is lezárult az utánkövetési időszak), 100 betegévenként 2.00 volt. A standardizált előfordulási arányok alapján a rosszindulatú elváltozások előfordulási gyakorisága hasonló ahhoz, mint ahogyan azt korábban az ANCA- asszociált vasculitisben szenvedő betegeknél jelentették.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban az 54 hónapig terjedő követési időszak során nem számoltak be malignitásokról.

Cardiovascularis mellékhatások
A GPA/MPA 1. vizsgálatban a cardiovascularis események előfordulási aránya kb. 237/100 betegév volt (95%-os CI 149-470) a 6 hónapos elsődleges végpontnál. A súlyos cardialis események előfordulása 100 betegévenként 2,1 volt (95%-os CI 3-15). A leggyakrabban jelentett események a tachycardia (4%) és a pitvarfibrilláció (3%) voltak (lásd 4.4 pont).

Neurológiai események
Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Az általa okozott panaszok és tünetek lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hypertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hypertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Hepatitis B reaktiváció
A forgalombahozatal utáni vizsgálatokban rituximabbal kezelt polyangiitis granulomatsában és mikroszkópos polyangiitisben szenvedő betegek körében kisszámú hepatitis B reaktivációs esetet jelentettek, amelyből néhány halálos kimenetelű volt.

Hypogammaglobulinaemia
A rituximabbal kezelt, GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek körében hypogammaglobulinaemiát (az IgA, IgG vagy IgM alacsonyabb, mint a normálérték alsó határa) figyeltek meg.

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a 6. hónapban a rituximab-csoportban a vizsgálat megkezdésekor normál immunglobulin szintekkel rendelkező betegek sorrendben 27%, 58% és 51%-ánál alacsony IgA, IgG és IgM szinteket figyeltek meg, összehasonlítva a ciklofoszfamiddal kezelt csoport betegeivel, ahol ez az arány 25%, 50% és 46% volt. Az összes fertőzés és a súlyos fertőzések aránya nem növekedett az alacsony IgA-, IgG- vagy IgM-szintek kialakulása után.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban nem figyeltek meg klinikailag jelentős eltérést a két kezelési kar között, vagy az összimmunglobulin-, az IgG-, az IgM- vagy az IgA-szintek csökkenését a teljes vizsgálat során.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban a teljes vizsgálati időszakban 25-ből 3

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

betegnél (12%) igazolódott hypogammaglobulinaemia, 18 betegnek (72%) volt tartósan alacsony az IgG-szintje (definíció szerint: az IgG szintje legalább 4 hónapig a normál tartomány alsó határértéke alatt marad) (közülük 15 betegnél az IgM szintje is tartósan alacsony volt). Három beteg kapott intravénás immunglobulin (IV-IG) kezelést. A korlátozott adatok alapján nem lehet határozott következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy a tartósan alacsony IgG- és IgM szint a súlyos fertőzés megnövekedett kockázatához vezetett-e ezeknél a betegeknél. A hosszú távú B-sejt-csökkenés következményei gyermekek és serdülők körében nem ismertek.

Neutropenia
A GPA/MPA 1. vizsgálatban a rituximab-csoportban (egy ciklus) lévő betegek 24%-ánál, míg a ciklofoszfamiddal kezelt betegek 23%-ánál alakult ki CTC szerinti 3. vagy annál magasabb fokozatú neutropenia. A rituximabbal kezelt betegnél a neutropenia nem járt a súlyos fertőzések gyakoriságának növekedésével.
A GPA/MPA 2. vizsgálatban a rituximab-kezelésben részesülő betegek esetében az összes fokozatú neutropenia előfordulása 0%, míg az azatioprinnel kezelt betegek esetében 5% volt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysist (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Pemphigus vulgarisban (PV) szerzett tapasztalatok

A biztonságossági profil összefoglalása a PV 1. vizsgálatban (ML22196) és a PV 2. vizsgálatban (WA29330)

Pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél a rövid távú, alacsony dózisú glükokortikoidokkal kombinációban alkalmazott rituximab-kezelés biztonságossági profilját egy pemphigusban szenvedő betegekkel végzett III-fázisú, randomizált, kontrollos, multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melyen belül a rituximab-csoportba 38, pemphigus vulgarisban (PV) szenvedő beteget randomizáltak. (PV 1. vizsgálat) A rituximab-csoportba randomizált betegek egy kezdő, 1000 mg-os dózist kaptak intravénásan az 1. vizsgálati napon, és egy második, 1000 mg-os dózist intravénásan a 15. vizsgálati napon. 500 mg-os fenntartó dózist adtak be intravénásan a 12. és a 18. hónapban. Relapszus esetén a betegek 1000 mg-os dózist kaphattak intravénásan (lásd 5.1 pont).

A PV 2. vizsgálatban, ami egy randomizált, kettősvak, maszkírozott, aktív komparátoros, multicentrikus vizsgálat, a rituximab hatásosságát és biztonságosságát értékelték a mikofenolát-mofetillel (MMF) összehasonlítva, orális kortikoszteroidot igénylő közepes és súlyos PV-ben szenvedő betegeknél, 67 PV-ben szenvedő beteg kapott rituximab-kezelést (kezdeti 1000 mg-ot intravénásan a vizsgálat első napján és egy második 1000 mg-ot intravénásan a vizsgálat 15. napján, majd ezt megismételve a 24. és 26. héten) legfeljebb 52 héten át. (Lásd 5.1-es pont)

A rituximab biztonságossági profilja PV-ben megegyezett az egyéb, már jóváhagyott autoimmun indikációkban felállított biztonságossági profillal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása a PV 1. és 2. vizsgálathoz

A PV 1. és 2. vizsgálatból származó mellékhatásokat a 7. táblázat mutatja be. A PV 1. vizsgálatban a mellékhatások meghatározás szerint olyan nemkívánatos események, voltak, melyek előfordulási gyakorisága a rituximabbal kezelt, PV-ben szenvedő betegek körében ≥ 5% volt, a rituximabbal kezelt csoport és a standard dózisú prednizonnal kezelt csoport között az incidenciában ≥ 2%-os abszolút eltéréssel a 24. hónapig. Mellékhatás miatt egyetlen beteget sem vontak ki az 1. PV vizsgálatból. A PV 2. vizsgálatban a mellékhatások meghatározás szerint olyan nemkívánatos események voltak, melyek a rituxima-karon a betegek ≥5%-ánál fordultak elő, és a rituksima-kezeléshez kapcsolódónak értékelték őket.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

7. táblázat Mellékhatások a rituximabbal kezelt pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél a PV 1. vizsgálatban (24. hónapig) és PV 2. vizsgálatban (52. hétig)

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	felső légúti fertőzések	herpeszvírus-fertőzés herpes zoster oralis herpes conjunctivitis nasopharyngitis oralis candidiasis húgyúti fertőzés
Jóindulatú, rosszindulatú és határozatlan daganatok (ideértve a cystákat és a polypokat is)		bőrpapilloma
Pszichiátriai kórképek	perzisztáló depressziós zavar	major depresszió ingerlékenység
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	szédülés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		gyomortáji fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia	pruritus urticaria bőr rendellenessége
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		musculoskeletalis fájdalom arthralgia hátfájás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság gyengeség láz
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakciók*	

* A PV 1. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók közé az egyes infúziók beadása után, a soron következő ellenőrző vizsgálaton összegyűjtött tünetek, valamint az infúzió napján vagy egy nappal az infúzió beadását követően fellépő mellékhatások tartoztak. A leggyakoribb infúziós reakciós tünetek/preferált nomenklatúra szerint a PV 1. vizsgálatban a fejfájás, a hidegrázás, a magas vérnyomás, az émelygés, az asthenia és a fájdalom voltak.

A leggyakoribb infúziós reakciós tünetek/preferált nomenklatúra szerint a PV 2. vizsgálatban a dyspnoe, erythema, hiperhidrózis, kipirulás/hőhullám, hipotenzió/alacsony vérnyomás és kiütés/viszkető kiütés voltak.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A PV 1. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók gyakoriak voltak (58%). Csaknem valamennyi infúzióval kapcsolatos reakció enyhe vagy közepesen súlyos volt. Az infúzióval kapcsolatos reakciót tapasztaló betegek aránya 29% (11 beteg), 40% (15 beteg), 13% (5 beteg), és 10% (4 beteg) volt az első, második, harmadik és negyedik infúziót követően. Infúzióval kapcsolatos reakció miatt egyetlen betegnél sem kellett abbahagyni a kezelést. Az infúzióval kapcsolatos reakciók tünetei típusuk és súlyosságuk tekintetében hasonlóak voltak az RA-ban valamint a GPA/MPA-ban szenvedő betegeknél tapasztaltakhoz.

A PV 2. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR) elsősorban az első infúzió alkalmazásakor jelentkeztek, és az IRR-ek gyakorisága csökkent a további infúziók során: a betegek 17,9%, 4,5%, 3% és 3%-a tapasztalt IRR-t az első, második, harmadik és a negyedik infúzió alkalmazásakor. 15 beteg közül 11 tapasztalt legalább egy IRR-t, ezek kategóriája 1-es vagy 2-es volt. 15 beteg közül 4-nél jelentettek ≥3 kategóriájú IRR-t és ez a rituximab-kezelés leállításához vezetett; a 4 betegből 3 tapasztalt súlyos, (életet veszélyeztető) IRR-t. Súlyos IRR-ek az első (2 beteg) vagy második (1 beteg) infúzió alkalmazásakor léptek fel, és tüneti kezeléssel kezelhetőek voltak.

Fertőzések
A PV 1. vizsgálatban a rituximab-csoportban 14 betegnél (37%) tapasztaltak kezeléssel összefüggő fertőzést, míg a standard dózisú prednizon-csoportban ez 15 beteg (42%) volt. A leggyakoribb fertőzések a rituximab-csoportban a herpes simplex és herpes zoster fertőzések, a bronchitis, a húgyúti fertőzés, a gombás fertőzés és a conjunctivitis voltak. A rituximab-csoportban 3 betegnél (8%) összesen 5, súlyos fertőzést tapasztaltak (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, fertőzéses thrombosis, discitis intervertebralis, tüdőfertőzés, *Staphylococcus* okozta sepsis), a standard dózisú prednizon-csoportban pedig 1 betegnél (3%) tapasztaltak súlyos fertőzést (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia).

A PV 2. vizsgálatban a rituximab-karon 42 beteg (62,7%) tapasztalt fertőzéseket. A leggyakoribb fertőzések a rituximab-csoportban a felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, szájüregi candidiasis és húgyúti fertőzés voltak. A rituximab-karon 6 beteg (9%) tapasztalt súlyos fertőzéseket.

Laboratóriumi eltérések
A PV 2. vizsgálatban a rituximab-karon átmenetileg csökkent a limfocitaszám a perifériás T-sejt-állomány csökkenése révén, hasonlóan a foszforszint átmeneti csökkenéséhez, melyet nagyon gyakran figyeltek meg az infúzió után. Úgy ítélték meg, hogy ezeket az intravénás metilprednizolon-premedikáció indukálta.

A PV 2. vizsgálatban gyakran figyeltek meg alacsony IgG-szintet, valamint nagyon gyakran alacsony IgM-szintet, azonban nem volt bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az alacsony IgG- vagy IgM-szint beállta után megnövekedett volna a súlyos fertőzések kockázata.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.9 Túladagolás

A jóváhagyott intravénás rituximab-adagnál nagyobb adagok alkalmazásával kapcsolatban csak kevés humán klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre. Embereknél ezidáig a legnagyobb vizsgált intravénás rituximab adag 5000 mg (2250 mg/testfelület m^2) volt, egy CLL-ben szenvedő betegeknél végzett dóziseszkalációs vizsgálatban. Nem azonosítottak további biztonságossági szignált.

Túladagolás esetén azonnal le kell állítani az infúziót, és a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A forgalomba hozatalt követően öt esetben jelentettek rituximab túladagolást. Három esetben nem volt jelentett nemkívánatos esemény. A két, jelentett nemkívánatos esemény az influenzaszerű tünetek 1,8 g rituximab dózis esetén és a halálos kimenetelű légzési elégtelenség volt 2 g rituximab dózis esetén.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01XC02

A Ritemvia hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

A rituximab specifikusan kötődik a CD20 transzmembrán-antigénhez, mely egy nem-glikozilált

foszfoprotein, és mely a pre-B és az érett B lymphocytákon lokalizálódik. Az antigén az összes B-sejtes non-Hodgkin lymphoma > 95%-ában expresszálódik.

A CD20 megtalálható mind a normális, mind a malignus B-sejteken, de nem található a hematopoietikus őssejteken, pro-B-sejteken, normális plazmasejteken vagy más normális szövetben. Ez az antigén az antitest kötődésekor nem kerül a sejtek belsejébe, és nem válik le a sejtfelszínről. A CD20 nem kering a plazmában mint szabad antigén és így nem vesz részt a plazmában keringő antitesthez való kötődésben.

A rituximab Fab doménje kötődik a B lymphocytákon lévő CD20 antigénhez és az Fc domén fokozni képes az immun effektor funkciókat a B-sejt lízis mediálása céljából. Az effektor által mediált sejt lízis lehetséges mechanizmusai a komplement-függő citotoxicitás (CDC), ami a C1q kötés eredménye és az antitest-függő celluláris toxicitás (ADCC), melyet egy vagy több Fcγ receptor közvetít a granulocyták, macrophagok és NK sejtek felszínén. A B lymphocyták felületén lévő CD20 antigénhez kötődő rituximab apoptosis révén szintén sejthalált indukál.

A perifériás B-sejt szám a normális alá csökkent az első rituximab adag beadása után. Hematológiai malignus betegségekben szenvedő betegeken a B-sejtszám normalizálódása a kezelés után 6 hónapon belül megkezdődött, és általában a terápia befejezése után 12 hónapon belül a normál szintre tért vissza, bár ez néhány betegnél tovább tarthat (legfeljebb 23 hónapos medián normalizálódási idő az indukciós kezelés után). Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken azonnali B-sejt depléciót figyeltek meg a perifériás vérben, a két, 14 napos intervallummal adott, 1000 mg-os rituximab adagot követően. A perifériás B-sejt szám a 24. héttől kezdett emelkedni és a periféria újbóli benépesítése bizonyíthatóan a 40. héten volt megfigyelhető a betegek többségénél, attól függetlenül, hogy a rituximabot monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapták. A betegek kis részénél elhúzódó perifériás B-sejt depléció alakult ki, amely fennállt az utolsó rituximab kezelés után két vagy több éven át. GPA-ban és MPA-ban szenvedő betegeknél két, heti 375 mg/m^2-es adag rituximab infúzió után a perifériás B-sejtek száma < 10 sejt/µl-es értékre csökkent, és a legtöbb betegnél ezen az értéken maradt a 6 hónapos időpontig. A betegek többsége (81%) a 12. hónapra a B-sejtek számánakvisszatérését mutatta, > 10 sejt/µl értékkel, ami a 18. hónapra tovább növekedett, 87%-ra.

<u>Klinikai tapasztalatok non-Hodgkin lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában</u>

<u>Follicularis lymphoma</u>

Monoterápia
Első kezelés, hetente egyszer, 4 hétig
A pivotál vizsgálatban 166 relapszusba került vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy follicularis B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg kapott 375 mg/m^2 adagban rituximab intravénás infúziót, hetente egyszer 4 egymást követő hétig. A teljes válaszarány (ORR, overall response rate) a beválasztás szerinti (ITT, intent-to-treat) populációban 48% volt (95%-os CI 41% - 56%), ebből a teljes válasz (CR, complete response) 6% és a részleges válasz (PR, partial response) 42% volt. A várható progresszióig eltelt medián idő (TTP, time to progression) a reagáló betegeken 13,0 hónap volt. Egy alcsoport analízisben az ORR magasabb volt az IWF (International Working Formulation) B, C és D szövettani szubtípusú betegeken, mint az IWF A szubtípusú betegeken (58% vs. 12%), és magasabb volt azokon a betegeken, akik legnagyobb léziója < 5 cm vs. > 7 cm, a legnagyobb átmérőt tekintve (53% vs. 38%), és nagyobb volt azoknál a betegeknél akiknek kemoszenzitív relapszusa volt szemben a kemorezisztens (a válasz időtartama < 3 hónap) relapszussal (50% vs. 22%). Az ORR az előzőleg autolog csontvelő transzplantációval (ABMT, autologous bone marrow transplant) kezelt betegeknél 78%, míg az ABMT nélküli betegeknél 43% volt. Sem a nem, sem a kor, sem a lymphoma fokozat, sem a kezdeti diagnózis, sem a betegség nagytömegű, vagy nem nagytömegű volta, sem a normális vagy magas LDH szint, sem extra-nodális betegség jelenléte nem gyakorolt statisztikailag szignifikáns hatást (Fisher exact teszt) a rituximabra adott válaszra. Statisztikailag szignifikáns összefüggést figyeltek meg a válaszarányok és a csontvelő érintettsége között. A csontvelő érintettségével rendelkező betegek 40%-a, a csontvelő érintettségével nem rendelkező betegek 59%-a reagált a kezelésre (p = 0,0186). Ezt az eredményt nem erősítette meg egy fokozatos regressziós analízis, melyben a következő faktorokat tekintették prognosztikus faktoroknak: szövettani típus, bcl-2

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

pozitivitás az induláskor, rezisztencia az utolsó kemoterápia iránt és nagy tumor tömeggel járó betegség.

Első kezelés, hetente egyszer, 8 hétig
Egy multicentrikus, egykarú vizsgálatban 37 relapszusba került, vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy follikuláris B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg kapott 375 mg/m^2 rituximab intravénás infúziót, hetente egyszer, nyolc hétig. Az ORR 57% volt (95%-os konfidencia intervallum (CI) 41% - 73%; CR 14%, PR 43%), a medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 19,4 hónap (tartomány 5,3-38,9 hónap) volt.

Első kezelés, nagy tumor tömegű betegség, hetente egyszer, 4 hétig
Három vizsgálat összesített adatai szerint, 39 relapszusba került, vagy kemorezisztens, nagy tumor tömegű betegségben (egy lézió ≥ 10 cm átmérőjű) alacsony malignitású vagy follikuláris B-sejtes NHL-ben szenvedő, beteg kapott 375 mg/m^2 rituximab intravénás infúziót hetente egyszer négy hétig. Az ORR 36% (95%-os CI 21% - 51%; CR 3%, PR 33%) volt, a medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 9,6 hónap (tartomány 4,5-26,8 hónap).

Ismételt kezelés, hetente egyszer, 4 hétig
Egy multicentrikus, egy-karú vizsgálatban, 58 relapszusba került, vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy follikuláris B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg, akik objektív klinikai választ értek el egy előző rituximab kúrával, újra kaptak 375 mg/m^2 rituximab intravénás infúziót hetente, négy hétig. Három beteg már két rituximab kúrát kapott mielőtt ebben a vizsgálatban részt vett volna, így az ő számukra ez a harmadik kúra volt. Két beteget kétszer kezeltek ismételten ebben a vizsgálatban. A vizsgált 60 ismételt kezelés esetében az ORR 38% volt (95%-os CI 26% - 51%;10% CR, 28% PR), a várható medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 17,8 hónap (tartomány 5,4-26,6 hónap). Ez az érték kedvezőbb, mint az előző rituximab kúra után elért TTP érték (12,4 hónap).

Első kezelés, kemoterápiával kombinálva
Egy nyílt, randomizált vizsgálatban, összesen 322 előzetesen nem kezelt, follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak vagy a CVP kemoterápiát három hetente 8 cikluson keresztül kapó csoportba (ciklofoszfamid 750 mg/m^2, vinkrisztin 1,4 mg/m^2, legfeljebb 2 mg az 1. napon és prednisolon 40 mg/m^2/nap az 1.-5. napig) vagy a 375 mg/m^2 rituximabot CVP-vel kombináltan kapó csoportba (R-CVP). A rituximabot minden kezelési ciklus 1. napján adták. Összesen 321 beteget kezeltek (162 R-CVP, 159 CVP) és vizsgáltak a hatásosság szempontjából. A betegek követésének medián ideje 53 hónap volt. Az R-CVP kezelés szignifikánsan hatásosabb volt mint a CVP-kezelés az elsődleges végpontot, a kezelés hatástalanná válásáig eltelt időt tekintve (27 hónap vs. 6,6 hónap p< 0,0001, log-rang-próba). A tumor választ adó (CR, CRu, PR) betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt (p< 0,0001 Khi-négyzet próba) az R-CVP-csoportban (80,9%), mint a CVP-csoportban (57,2%). Az R-CVP-kezelés szignifikánsan meghosszabbította a betegség progressziójáig vagy a halál bekövetkezéséig eltelt időt, mely 33,6 hónap volt a CVP-kezelés során tapasztalt 14,7 hónaphoz képest (p < 0,0001, log-rang-próba). Az R-CVP-csoportban a válasz medián időtartama 37,7 hónap volt, míg ez a CVP-csoportban 13,5 hónap volt (p< 0,0001, log-rang-próba).

A teljes túlélés tekintetében a két kezelési csoport között észlelt különbség szignifikáns klinikai eltérést mutatott (p = 0,029, centrumonként stratifikált log-rang-próba); a túlélési arány az 53. hónapban 80,9% volt az R-CVP-kezelésben részesülő betegeknél, a CVP-kezelt betegeknél tapasztalt 71,1%-hoz képest.

Másik három randomizált vizsgálat eredményei, melyekben a rituximab-kezelést CVP-től eltérő kemoterápiás kezeléssel kombinálták (CHOP, MCP, CHVP/Interferon-α) szintén jelentős javulást mutattak a válasz-arány, az idő-függő paraméterek és a teljes túlélés tekintetében. A négy vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása az 8 táblázatban található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

8. táblázat Négy randomizált, III-fázisú, a rituximab különböző kemoterápiákkal való kombinációjának follicularis lymphomában észlelt előnyös hatását értékelő vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása

Vizsgálat	Kezelés (n)	Medián követési idő (hónap)	Összesített válasz arány (%)	Teljes válasz (%)	Medián TTF/PFS/ EFS (hónap)	Teljes túlélési arány (%)
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 P< 0,0001	53 hónap 71,1 80,9 P = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 év Nem érték el p < 0,001	18 hónap 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nem érték el p < 0,0001	48 hónap 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nem érték el p < 0,0001	42 hónap 84 91 p = 0,029

EFS – esemény mentes túlélés
TTP – A progresszióig vagy a halálig eltelt idő PFS – Progresszió-mentes túlélés
TTF – A kezelés hatástalanná válásáig eltelt idő
Teljes túlélési arány – túlélési arányok az analízisek időpontjában

Fenntartó kezelés

Korábban nem kezelt follicularis lymphoma
Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus, 3. fázis vizsgálatban 1193, korábban nem kezelt, előrehaladott follicularis lymphomában szenvedő beteg kapott R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) vagy R-FCM (n = 44) indukciós kezelést a vizsgálóorvos döntése alapján. Összesen 1078 beteg reagált az indukciós kezelésre, akik közül 1018 beteget rituximab fenntartó kezelésre (n = 505) vagy megfigyelésre (n = 513) randomizáltak. A két kezelési csoport a kiindulási jellemzők és a betegség státuszának tekintetében kiegyensúlyozott volt. A rituximab fenntartó kezelés a betegség progressziójáig vagy maximum két éven keresztül kéthavonta egyszer adott, egyetlen rituximab 375 mg/ testfelület m^2 infúzióból állt.

Az előre meghatározott elsődleges analízist a randomizációtól számított 25 hónapos medián megfigyelési periódust követően végezték el. A rituximab fenntartó kezelés klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az elsődleges végpont, a vizsgáló által megállapított progressziómentes túlélés (PFS) vonatkozásában a korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegek megfigyelésével összehasonlítva (9. táblázat).

Az elsődleges analízis során a rituximab fenntartó kezelés hatására szignifikáns előny mutatkozott a másodlagos végpontok, az eseménymentes túlélés (EFS), a következő lymphoma-elleni kezelésig eltelt idő (TNLT), a következő kemoterápiáig eltelt idő (TNCT), valamint a teljes válaszarány (ORR) vonatkozásában (9. táblázat).

A vizsgálatba beválasztott betegek kiterjesztett követési periódusából származó adatok (medián követési idő 9 év) megerősítették a rituximab fenntartó kezelés hosszútávú előnyét a PFS (progressziómentes túlélés), az EFS (eseménymentes túlélés), a TNLT (következő lymphoma-elleni kezelésig eltelt idő) és a TNCT (következő kemoterápiáig eltelt idő) tekintetében (9. táblázat).

9. táblázat A rituximab fenntartó kezelés vs. megfigyelés hatásossági eredményeinek áttekintése a protokoll által meghatározott elsődleges analízis során és a 9 éves medián követési idő után (végső analízis)

	Elsődleges analízis (medián FU: 25 hónap)		Végső analízis (medián FU: 9 év)	
	Megfigyelés	Rituximab	Megfigyelés	Rituxima

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

	N=513	N=505	N=513	b N=505
Elsődleges hatásosság				
Progressziómentes túlélés (medián)	NR	NR	4.06 év	10.49 év
log-rank p-érték	<0.0001		<0.0001	
Relatív hazárd (95%-os CI)	0.50 (0.39, 0.64)		0.61 (0.52, 0.73)	
Kockázat csökkenés	50%		39%	
Másodlagos hatásosság				
Teljes túlélés (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-érték	0.7246		0.7948	
Relatív hazárd (95%-os CI)	0.89 (0.45, 1.74)		1.04 (0.77, 1.40)	
Kockázat csökkenés	11%		-6%	
Eseménymentes túlélés (medián)	38 hónap	NR	4.04 év	9.25 év
log-rank p-érték	<0.0001		<0.0001	
Relatív hazárd (95%-os CI)	0.54 (0.43, 0.69)		0.64 (0.54, 0.76)	
Kockázat csökkenés	46%		36%	
TNLT (medián)	NR	NR	6.11 év	NR
log-rank p-érték	0.0003		<0.0001	
Relatív hazárd (95%-os CI)	0.61 (0.46, 0.80)		0.66 (0.55, 0.78)	
Kockázat csökkenés	39%		34%	
TNCT (medián)	NR	NR	9.32 év	NR
log-rank p-érték	0.0011		0.0004	
Relatív hazárd (95%-os CI)	0.60 (0.44, 0.82)		0.71 (0.59, 0.86)	
Kockázat csökkenés	40%		39%	
Összesített válaszarány*	55%	74%	61%	79%
p-érték a khi-négyzet tesztből	<0.0001		<0.0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Teljes válaszarány (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
p-érték a khi-négyzet tesztből	<0.0001		<0.0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

*A fenntartó kezelés/megfigyelés végén; a 73 hónapos medián utánkövetésen alapuló végső analízis eredményei; FU: follow-up (követési idő); NR: not reachable (a klinikai zárás időpontjában még nem elérhető adat); TNCT: a következő kemoterápiáig eltelt idő ; TNLT: a következő lymphoma-elleni kezelésig eltelt idő.

A rituximab fenntartó kezelés hatására következetesen előnyös volt minden, előre meghatározott, vizsgált alcsoportban: nem (férfi, nő), kor (60 év alatti vagy felett), FLIPI pontszám (≤ 1, 2 vagy ≥ 3), indukciós kezelés (R-CHOP, R-CVP vagy R-FCM), valamint az indukciós kezelésre adott választól függetlenül (CR, CRu vagy PR). A fenntartó kezelés előnyének feltáró analízise idős betegeknél (> 70 év) kevésbé kifejezett hatást mutatott, azonban a minták mérete kicsi volt.

Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus III-fázisú vizsgálatban 465 kiújult/refrakter follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak első lépésben CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon; n = 231) vagy rituximab plusz CHOP (R-CHOP, n = 234) indukciós terápiás csoportba. A két vizsgálati csoport a kiindulási jellemzőket és a betegség státusát tekintve igen hasonló volt. Összesen 334 beteg ért el teljes vagy részleges remissziót az indukciós terápiával. Ezeket a betegeket második lépésben fenntartó rituximab terápiás (n = 167), vagy obszervációs (n = 167) csoportba randomizálták. A fenntartó rituximab-kezelés során a betegek 3 havonta egyetlen 375 mg/testfelszín m^2 rituximab infúziót kaptak a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két évig.

A végső hatásossági analízis mindkét randomizált betegcsoportot magába foglalta. Az indukciós vizsgálati fázisban 31 hónapos medián megfigyelési idő után az R-CHOP szignifikánsan javította a kiújult/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek eredményeit a CHOP kezeléshez viszonyítva. (lásd 10. táblázat).

10. táblázat Indukciós fázis: a CHOP vs R-CHOP kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése (31 hónapos medián megfigyelési idő)

	CHOP	R-CHOP	p-érték	Kockázat csökkenés[1)]

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Primer hatásosság				
ORR[2)]	74%	87%	0,0003	NA
CR[2)]	16%	29%	0,0005	NA
PR[2)]	58%	58%	0,9449	NA

[1)]Az értékeket a kockázati arányokból számolták.
[2)]A vizsgáló által értékelt utolsó tumor válasz. A „válasz"-ra vonatkozó „primer" statisztikai teszt a trend teszt volt, CR vs PR vs nincs-válasz (p< 0,0001)
Rövidítések: NA („not available"): nincs adat; ORR („overall response rate"): összesített válaszarány; CR („Complete Response"): teljes válasz; PR („partial response"): részleges válasz

A randomizáció során fenntaró fázisba sorolt betegek esetében a medián megfigyelési idő 28 hónap volt a randomizációtól számítva. A fenntartó rituximab-kezelés klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a primer végpont, a PFS tekintetében (a randomizációtól a relapszusig, a betegség progressziójáig vagy a halálig eltelt idő), az obszervációs-csoporthoz hasonlítva (p< 0,0001 log-rang-próba). A medián PFS 42,2 hónap volt a fenntartó rituximab- csoportban és 14,3 hónap a megfigyelt csoportban. A Cox-regressziós analízist alkalmazva a betegség progressziójának vagy a halálnak a kockázata 61%-kal csökkent a fenntartó rituximab-kezelés hatására a megfigyelt csoporthoz képest (95% CI; 45% - 72%). A Kaplan-Meier módszerrel számított progressziómentességi arány a 12. hónapban 78% volt a fenntartó rituximab-csoportban, míg 57% volt a megfigyelt csoportban. Az össz túlélés analízis megerősítette, hogy a rituximab fenntartó kezelés hatása szignifikánsan előnyösebb a megfigyelt csoporthoz hasonlítva (p = 0,0039 log-rang- próba). A fenntartó rituximab-kezelés a halál bekövetkezésének kockázatát 56%-kal csökkentette (95% CI; 22% - 75%).

11. táblázat Fenntartó fázis: A rituximab vs obszerváció hatásossági eredményeinek áttekintése (28 hónapos medián megfigyelési idő)

Hatásossági paraméter	**Az eseményig eltelt idő (hónapok) a Kaplan Meier módszerrel számítva**			**Kockázat csökkenés**
	Obszerváció (N = 167)	**Rituximab (N = 167)**	**Log-rank p-érték**	
Progressziómentes túlélés (PFS)	*14,3*	*42,2*	*< 0,0001*	*61%*
Össz túlélés	*NR*	*NR*	*0,0039*	*56%*
Egy újabb lymphoma-kezelésig eltelt idő	*20,1*	*38,8*	*< 0,0001*	*50%*
Betegségmentes túlélés [a]	*16,5*	*53,7*	*0,0003*	*67%*
Alcsoport analízis 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 nem érték el; [a]: csak CR-t elért betegekre vonatkozik

A fenntartó rituximab-kezelés előnyét minden elemzett alcsoportban igazolták, tekintet nélkül az indukció során alkalmazott kezelési sémára (CHOP vagy R-CHOP) vagy az indukciós kezelésre adott válasz minőségére (CR vagy PR) (11. táblázat). A fenntartó rituximab-kezelés szignifikánsan megnyújtotta a medián PFS-t, mind a CHOP indukciós terápiára reagáló betegeken (medián PFS 37,5 hónap vs 11,6 hónap, p < 0,0001), mind az R-CHOP indukcióra reagáló betegeken (medián PFS 51,9 hónap vs 22,1 hónap, p = 0,0071). Bár az alcsoportok kicsik voltak, a fenntartó rituximab-kezelés szignifikáns előnyt jelentett az össz túlélés szempontjából mind a CHOP, mind az R-CHOP kezelésre reagáló betegeken, azonban ennek az adatnak a bizonyítására hosszabb követési időre van szükség.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma felnőtteknél
Egy randomizált, nyílt vizsgálatban összesen 399 előzőleg nem kezelt diffúz, nagy B-sejtes lymphomában szenvedő idős beteg (60-80 év) kapott standard CHOP kemoterápiát (ciklofoszfamid 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vinkrisztin 1,4 mg/m^2 (legfeljebb 2 mg az első napon) és prednisolon 40 mg/m^2/nap az 1-5 napon) 3 hetente nyolc cikluson keresztül, vagy rituximab 375 mg/m^2 plusz CHOP (R-CHOP) kezelést. A rituximab-t a kezelési ciklus első napján adták.

A végső hatékonysági analízis magába foglalta az összes randomizált beteget (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medián követési időtartam kb. 31 hónap volt. A két kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt az alap betegség-jellemzői és a beteg státusa szempontjából. A végső analízis igazolta, hogy az R-CHOP kezelés klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást váltott ki az eseménymentes túlélés időtartamában (az elsődleges hatásossági paraméter; ahol az esemény halált, a lymphoma relapszusát, vagy progresszióját, vagy egy új, antilymphoma kezelés megkezdését jelentette) (p = 0,0001). A Kaplan Meier analízis szerint az eseménymentes túlélés medián időtartama 35 hónap volt az R-CHOP-csoportban, míg a CHOP-csoportban csak 13 hónap, ami 41%-os rizikó csökkenést jelent. A 24. hónapban az össz túlélés 68,2% volt az R-CHOP-csoportban és 57,4% a CHOP-csoportban. Az össz túlélés időtartamának ezután következő analízise, melyet átlagosan 60 hónapos követés után végeztek igazolta az R-CHOP kezelés előnyét a CHOP kezeléshez képest (p = 0,0071), és ez 32%-os rizikócsökkenést jelentett.

Az összes másodlagos paraméter analízise (válaszarányok, progressziómentes túlélés, betegség nélküli túlélés, a hatás időtartama) igazolta az R-CHOP kezelés jobb hatását a CHOP-hoz hasonlítva. A teljes válaszarány 8 ciklus után 76,2% volt az R-CHOP-csoportban és 62,4% a CHOP-csoportban (p = 0,0028). A betegség progressziójának rizikója 46%-kal, a visszaesés rizikója 51%-kal csökkent. Minden beteg-alcsoportban (nem, kor, korhoz igazított IPI, Ann Arbor stádium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-tünetek, nagy tumor tömegű betegség, extra-nodális helyek, csontvelő érintettsége) az eseménymentes túlélés és össz túlélés rizikó aránya (az R-CHOP CHOP-hoz hasonlítva), 0,83, ill. 0,95 alatt volt. Az R-CHOP kezelés az eredmények javulását váltotta ki mind a kis-rizikójú, mind a nagy-rizikójú betegekben a korhoz igazított IPI szerint.

Klinikai laboratóriumi megfigyelések
67 betegből egyen sem észleltek humán anti-egér antitest képződést (HAMA). 356 beteg közül 1,1% (4 beteg) volt gyógyszer elleni antitest (ADA) pozitív.

Chronicus lymphocytás leukaemia
Két nyílt, randomizált vizsgálatban összesen 817, korábban nem kezelt, és 552 relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő beteget randomizáltak 4-hetente, 6 cikluson keresztül kapott FC kemoterápiára (fludarabin 25 mg/m^2, ciklofoszfamid 250 mg/m^2, 1-3. napokon) vagy rituximab és FC kombinációs kezelésre (R-FC). A rituximabot 375 mg/m^2 adagban alkalmazták az első ciklus során a kemoterápiát megelőző napon, és 500 mg/m^2 adagban a további kezelési ciklusok első napján. A relapszusos/refrakter CLL vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel kezeltek, vagy akik refrakternek bizonyultak (nem értek el legalább 6 hónapos részleges remissziót) a fludarabinra vagy bármelyik nukleozid analógra. A hatásosságot összesen 810 beteg (403 R-FC, 407 FC) esetében vizsgálták az első vonalbeli kezelésnél (12a. és 12b. táblázat) és 552 beteg esetében (276 R-FC, 276 FC) a relapszusos/refrakter vizsgálatban (13. táblázat).

Az első vonalbeli vizsgálatban 48,1 hónapos medián megfigyelési idő után a medián progressziómentes túlélés 55 hónap volt az R-FC-csoportban és 33 hónap az FC-csoportban (p < 0,0001, lograng-próba). A teljes túlélés analízise továbbra is szignifikáns előnyt mutatott az R-FC-kezelés javára az önmagában adott FC kemoterápiával szemben (p = 0,0319, log-rang-próba) (12a. táblázat). A progressziómentes túlélés tekintetében mutatkozó előny következetesen megfigyelhető volt a betegek legtöbb alcsoportjában, melyeket a vizsgálat megkezdésekor a betegség kockázata szerint analizáltak (pl. Binet-A-C stádium) (12b. táblázat).

12a. táblázat Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése
A rituximab és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése a csak FC-kezeléssel szemben - medián megfigyelési idő: 48,1 hónap

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő (hónapok) Kaplan-Meier-féle becslése			Kockázat csökkenés
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rang p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Teljes túlélés	NR	NR	0,0319	27%
Eseménymentes túlélés	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Válaszarány (CR, nPR vagy PR) CR arány	72,6% 16,9%	85,8% 36,0%	< 0,0001 < 0,0001	n.a. n.a.
A válasz időtartama*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Betegségmentes túlélés (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Új kezelésig eltelt idő	47,2	69,7	< 0,0001	42%

A válaszarány és a CR arány analízise khí-négyzet próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el; n.a.: nem értelmezhető
*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz), PR-t elért betegekre vonatkozik
**: csak a CR-t elért betegekre vonatkozik

12b. táblázat Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése Progressziómentes túlélés relatív hazárdok a Binet stádium szerint (beválasztás szerinti populáció, ITT) – 48,1 hónapos medián megfigyelési idő

Progressziómentes túlélés (PFS)	Betegek száma		Relatív hazárd (95% CI)	p-érték (Wald teszt, nem korrigált)
	FC	R-FC		
Binet-A stádium	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet-B stádium	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet-C stádium	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Konfidenciaaintervallum

A relapszusos/refrakter vizsgálatban, a medián progressziómentes túlélés (elsődleges végpont) 30,6 hónap volt az R-FC-csoportban és 20,6 hónap az FC-csoportban (p = 0,0002, lograng próba). A progressziómentes túlélés tekintetében mutatott előnyt majdnem minden, a betegség kiindulási kockázata alapján analizált beteg-alcsoportban megfigyelték. A teljes túlélés csekély, de nem szignifikáns növekedését jelentették az R-FC-karon, az FC-karhoz képest.

13. táblázat Relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemia kezelése - a rituximab és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése a csak FC-kezeléssel szemben (medián megfigyelési idő: 25,3 hónap)

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő Kaplan-Meier-féle becslése (hónap)			Kockázat csökkenés
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rang p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	*20,6*	*30,6*	*0,0002*	*35%*
Teljes túlélés	*51,9*	*NR*	*0,2874*	*17%*
Eseménymentes túlélés	*19,3*	*28,7*	*0,0002*	*36%*
Válaszarány (CR, nPR vagy PR)	*58,0%*	*69,9%*	*0,0034*	*n.a.*
CR arány	*13,0%*	*24,3%*	*0,0007*	*n.a.*
*A válasz időtartama**	*27,6*	*39,6*	*0,0252*	*31%*
*Betegségmentes túlélés (DFS)***	*42,2*	*39,6*	*0,8842*	*−6%*
Új CLL kezelésig eltelt idő	*34,2*	*NR*	*0,0024*	*35%*

A válaszarány és a CR arány analízise khí-négyzet próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el n.a.: nem értelmezhető
*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz), PR-t elért betegekre vonatkozik
**: csak a CR-t elért betegekre vonatkozik

Más, támogató jellegű vizsgálatok adatai, ahol a rituximabot más kemoterápiákkal való kombinációkban alkalmazták (így pl. CHOP, FCM, PC, PCM, bendamusztin és kladribin) előzetesen nem kezelt és/vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél, szintén magas összesített

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

válaszarányt mutattak, valamint magasabb progressziómentes túlélési arányokat, bár mérsékelten magasabb toxicitással (különösen myelotoxicitással). Ezek a vizsgálatok alátámasztják a rituximab bármilyen kemoterápiával történő együttes alkalmazását.

Körülbelül 180, rituximabbal korábban kezelt beteg adatai klinikai előnyt mutattak (beleértve a teljes választ) és alátámasztják a rituximabbal történő ismételt kezelés hatásosságát.

Gyermekek és serdülők
Egy több központban végzett, nyílt elrendezésű, véletlen besorolásos vizsgálatban a Lymphome Malin B (LMB) kemoterápiát (kortikoszteroidok, vinkrisztin, ciklofoszfamid, nagy dózisú metotrexát, citarabin, doxorubicin, etopozid és tripla gyógyszeres [metotrexát/citarabin/kortikoszteroid] intrathecalis kezelés) tanulmányozták önmagában vagy rituximab kombinálva korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Az előrehaladott stádium meghatározása: III. stádium emelkedett LDH-szinttel („B-magas"), [LDH > a felnőttkori normáltartomány intézményi felső határértéke (>Nx2)] vagy bármilyen IV. stádium, illetve BAL. A betegek véletlen besorolás alapján vagy LMB kemoterápiát, vagy LMB kemoterápiával kombinálva hat iv. rituximab infúziót kaptak 375 mg/testfelszín m^2 dózisban (kettőt-kettőt a két indukciós kezelési ciklusban, egyet-egyet pedig a két LMB sémájú konszolidáló kezelési ciklusban). Összesen 328 randomizált beteget vontak be a hatásossági elemzésekbe, közülük egy 3 éves kor alatti beteg rituximab kapott LMB kemoterápiával kombinálva.

A két vizsgálati kar az LMB (LMB kemoterápia) és az R-LMB (LMB kemoterápia rituximab) volt, amelyek jól kiegyensúlyozottak voltak a kiindulási jellemzők tekintetében. A betegek medián életkora az LMB karon, illetve az R-LMB karon 7, illetve 8 év volt. A betegek körülbelül fele tartozott a B csoportba (50,6% az LMB karon és 49,4% az R-LMB karon), 39,6%-uk tartozott a C1 csoportba mindkét karon, valamint 9,8%-uk, illetve 11,0%-uk tartozott a C3 csoportba az LMB-, illetve az R-LMB karon. A Murphy-féle besorolás alapján a betegek többsége vagy BL III. stádiumú (45,7% az LMB karon és 43,3% az R-LMB karon), vagy BAL, KIR-negatív (21,3% az LMB karon és 24,4% az R-LMB karon) volt. A betegek kevesebb mint felénél (45,1% mindkét karon) állt fenn csontvelői érintettség, és a betegek többségénél (72,6% az LMB karon és 73,2% az R-LMB karon) nem állt fenn KIR-érintettség. Az elsődleges hatásossági végpont az EFS volt, az esemény következő meghatározásával: progresszív betegség, relapszus, második malignitás, bármely ok miatti halálozás, illetve a válasz elmaradása (életképes sejteket észlelnek a reziduumban a második CYVE kezelési ciklust követően), amelyik hamarabb bekövetkezik. A másodlagos hatásossági végpontok az OS és a CR (teljes remisszió) voltak.

Az előre meghatározott köztes elemzés során, hozzávetőlegesen 1 éves medián követés mellett az EFS elsődleges végpont klinikailag jelentős javulását figyelték meg: az 1 éves becsült ráta 94,2% (95%-os CI: 88,5%–97,2%) az R-LMB karon, míg 81,5% (95%-os CI: 73,0%–87,8%) az LMB karon, és a módosított Cox-féle HR 0,33 (95%-os CI: 0,14–0,79). A független adatfigyelő bizottság (independent data monitoring committee, IDMC) javaslatára ezen eredmény alapján leállították a randomizálást, és lehetővé tették az LMB vizsgálati kar betegei számára, hogy átlépjenek a rituximab kapó karra.

Elsődleges hatásosság elemzéseket 328 randomizált betegen végeztek, a követés medián értéke 3,1 év volt. Az eredményeket a 14. táblázat mutatja be.

14. táblázat Az elsődleges hatásossági eredmények áttekintése (ITT populáció)

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Elemzés	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 esemény	10 esemény
	Egyoldalas log-rank teszt, p-érték 0,0006	
	Módosított Cox-féle HR 0,32 (90%-os CI: 0,17; 0,58)	
3 éves EFS aránya	82,3% (95%-os CI: 75,7%, 87,5%)	93,9% (95%-os CI: 89,1%, 96,7%)
OS	20 halálozás	8 halálozás
	Egyoldalas log-rank teszt, p-érték 0,0061	
	Módosított Cox-féle HR 0,36 (95%-os CI: 0,16; 0,81)	
3 éves teljes túlélés aránya	87,3% (95%-os CI: 81,2%, 91,6%)	95,1% (95%-os CI: 90,5%, 97,5%)
CR aránya	93,6% (95%-os CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95%-os CI: 88,8%, 97,2%)

Az elsődleges hatásossági elemzés kimutatta, hogy a rituximab hozzáadása az LMB kemoterápiához az EFS-ben megmutatkozó előnyt biztosított az önmagában alkalmazott LMB kemoterápiával összehasonlítva, az EFS HR 0,32 (90%-os CI: 0,17–0,58) a nemzeti csoportra, szövettanra és terápiás csoportra módosított Cox-féle regresszióanalízisből. Noha nem figyeltek meg számottevő különbséget a CR-t elérő betegszámokban a két kezelt csoport között, az LMB kemoterápia rituximab való kiegészítésének előnyét a másodlagos végpont OS is igazolta: OS HR 0,36 (95%-os CI: 0,16–0,81).

Az Európai Gyógyszerügynökég eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál follicularis lymphomában és CLL-ben, valamint gyermekpopulációban a születéstől számított <6 hónapos korig CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphoma esetén. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk.

Klinikai tapasztalatok rheumatoid arthritisben

A rituximab biztonságosságát és hatásosságát a rheumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek enyhítésében olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a TNF-gátlókra, egy pivotál, randomizált, kontrollos, kettős-vak, multicentrikus vizsgálatban igazolták (1. vizsgálat).

Az 1. vizsgálatban 517 olyan beteget értékeltek, akik nem megfelelő módon reagáltak egy vagy több TNF-gátló terápiára vagy nem tolerálták azokat. A vizsgálatba bevont betegek aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, melyet az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak. A rituximabot két intravénás infúzióban adták, 15 nap különbséggel. A betegek 2 × 1000 mg intravénás rituximab infúziót vagy placebót kapták metotrexáttal kombinálva. Minden beteg kapott emellett 60 mg orális prednizont az első infúzió után a 2-7. napon és 30 mg-ot a 8-14. napon. Az elsődleges végpont az ACR20-választ elérő betegek arányának meghatározása volt a kezelés 24-ik hetében. A betegeket a 24. hét után is követték a tartós kezelési végpontok, így az 56. és 104. heti radiológiai értékelés céljából is. Ez alatt az idő alatt az eredetileg placebóval kezelt betegek 81%-a kapott rituximabot a 24. - 56. hét között, a vizsgálati protokoll nyílt vizsgálattá történő kiterjesztése keretében.

A korai arthritis-es betegeknél (metotrexát-kezelésben még nem részesült betegek és a metotrexátra nem megfelelően reagált, de TNF-alfa gátlókkal még nem kezelt betegek) a rituximabbal végzett vizsgálatok teljesítették az elsődleges végpontokat. A rituximab nem javasolt ezeknél a betegeknél, mivel a hosszútávú rituximab-kezelésre vonatkozó biztonságossági adatok nem elégségesek, különösen a rosszindulatú folyamatok és a PML kialakulásának kockázatát tekintetve.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A betegség aktivitásának változása
A rituximab metotrexáttal kombinálva szignifikánsan növelte azon betegek arányát, akiknél legalább 20%-ot javult az ACR-pontszám a csak metotrexáttal kezelt betegekhez hasonlítva (15. táblázat). A fejlesztés során végzett összes vizsgálatban a kezelés betegekre gyakorolt kedvező hatása a kortól, a nemtől, a testfelszín területtől, a rassztól, az előző kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül hasonló volt.

Szintén klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg az ACR-válasz minden egyes komponensében (fájdalmas és duzzadt ízületek száma, a beteg és az orvos általános megítélése, korlátozottsági index értéke [Egészségfelmérő kérdőív, Health Assessment Questionnaire HAQ], a fájdalom értékelése és C-reaktív protein-szint [mg/dl].

15. táblázat Klinikai válasz eredmények az elsődleges végpontnál az 1. vizsgálatban (kezelésbe bevont/ITT populáció)

	Eredmény†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 × 1000 mg)
1. vizsgálat		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR válasz (Jó/Közepes)	44 (22%)	193 (65%)***
	DAS közepes változása	−0,34	−1,83***

†Eredmény a 24. héten
Szignifikáns különbség a placebo+MTX csoporthoz képest az elsődleges végpontnál:***p≤ 0,0001

Mindegyik vizsgálatban a rituximab és metotrexát kombinációjával kezelt betegeknél a betegségaktivitási pontszám (Disease Activity Score, DAS28) szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent, mint a metotrexáttal kezelt betegek esetében (15. táblázat). Hasonlóan, mindegyik vizsgálatban szignifikánsan több rituximabbal és metotrexáttal kezelt beteg ért el jó és közepes EULAR (European League Against Rheumatism, Európai Reuma Ellenes Liga) választ, a csak metotrexáttal kezelt betegekhez képest (15. táblázat).

Radiológiai vizsgálattal kimutatható válasz

Az ízület szerkezeti károsodásának mértékét radiológiai módszerekkel értékelték és a módosított Sharp összpontszám (mTSS) ill. részelemei, az eróziós pontszám és az ízületi rés szűkületi pontszám formájában fejezték ki.

Az 1. vizsgálatban, amit rituximabbal és metotrexáttal kezelt, olyan betegeken végeztek, akik nem megfelelő módon reagáltak egy vagy több TNF-gátló terápiára vagy nem tolerálták azokat, lényegesen kisebb, röntgennel kimutatható progressziót mutattak a vizsgálat 56. hetében, mint az eredetileg csak metotrexáttal kezelt betegek. Az eredetileg csak metotrexáttal kezelt betegek 81%-a kapott rituximabot a vizsgálat 16-24. hetében kisegítő kezelésként vagy a vizsgálat kiterjesztett szakaszában, az 56. hét előtt. Az eredetileg rituximab- és metotrexát-kezelésben részesült betegek nagyobb részénél erozív progresszió sem volt megfigyelhető az 56. hét után (16. táblázat).

16. táblázat A radiológiai változások az 1. év végén az 1. vizsgálatban (módosított, kezelésbe bevont populáció [mITT])

	Placebo+MTX	Rituximab+MTX 2 × 1000 mg
1. vizsgálat	(n = 184)	(n = 273)
Kiinduláshoz viszonyított átlagos változás: Módosított Sharp összpontszám	2,30	1,01*
Erózió pontszám	1,32	0,60*
Ízületi rés szűkületi pontszám	0,98	0,41**
Radiológiai változást nem mutató betegek aránya	46%	53%, NSz

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Erozív változást nem mutató betegek aránya	52%	60%, NSz*

Az 1. vizsgálatban az eredetileg placebo+MTX csoportba került betegek közül 150 beteg kapott az első év végéig legalább egy RTX+MTX kúrát

*p< 0,05; **p< 0,001, Rövidítés: NSz, nem szignifikáns

A progresszív ízületi károsodás arányának csökkenése hosszú távon is megfigyelhető volt. Az 1. vizsgálatban a 2. év végén végzett radiológiai elemzés kimutatta, hogy a 2 × 1000 mg rituximab és metotrexát kombinációjával kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű volt a strukturális ízületi károsodás progressziója, mint az önmagában adott metotrexát-kezelés esetén, valamint szignifikánsan nagyobb volt azon betegek aránya, akiknél nem észlelték az ízületi károsodás progresszióját a két éves periódus alatt.

Fizikai funkciók és életminőségi változások

Mindegyik vizsgálatban a rituximabbal kezelt betegeknél szignifikánsan csökkent a korlátozottsági index (HAQ-DI (defined individually, egyénileg meghatározott) és a fáradtság (FACIT-F, Functional assessment of chronic illness therapy-Fatigue) pontszám a csak metotrexáttal kezelt betegekhez képest. A HAQ-DI indexben a minimális, klinikailag jelentős különbséget (MCID; az egyéni teljes pontszám csökkenése több, mint 0,22) mutató betegek aránya szintén nagyobb volt a rituximabbal kezelt betegek körében, mint a csak metotrexát-kezelésben részesülőknél (17. táblázat).

Az egészséggel összefüggő életminőség területén is szignifikáns javulást észleltek, szignifikánsan javult az SF-36 kérdőívben mind a fizikai egészség pontszám (PHS), mind a mentális egészség pontszám (MHS). Továbbá, ezen pontszámok vonatkozásában a betegek szignifikánsan nagyobb aránya érte el minimális, klinikailag jelentős különbséget (17. táblázat).

17. táblázat Fizikai funkciók és életminőségi változások a 24. héten az 1. vizsgálatban

Végpont†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX *(2 × 1000 mg)*
A HAQ-DI átlagos változása	n = 201 0,1	n = 298 −0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
A FACIT-T átlagos változása	−0,5	−9,1***
Az SF-36 PHS átlagos változása	n = 197 0,9	n = 294 5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Az SF-36 MHS átlagos változása	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Végpont a 24. héten

A placebóhoz képest szignifikáns különbség az elsődleges időpontban: * p < 0,05, **p < 0,001 ***p ≤ 0,0001 MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Hatásosság autoantitest (RF és/vagy anti-CCP) szeropozitív betegeknél

A rituximabbal és metotrexáttal kezelt, Rheumatoid Faktorra (RF) és/vagy anti-Ciklikus Citrullinált Peptidre (anti-CCP) szeropozitív betegek fokozott választ mutattak, a mindkettővel szemben negatív betegekhez képest.

A rituximabbal kezelt betegeknél a hatásossági végpontokat a kezelés elkezdése előtti autoantitest státusz szerint elemezték. A kiinduláskor RF és/vagy anti-CCP szeropozitivitást mutató betegeknél az ACR20 és 50 válasz elérésének valószínűsége szignifikánsan nagyobb volt a 24. héten, mint a szeronegatív betegeknél (p = 0,0312 és p = 0,0096) (18. táblázat). Ezek az eredmények a 48. héten megismétlődtek, amikor az autoantitest szeropozitivitás szintén szignifikánsan megemelte az ACR70 válasz elérésének valószínűségét. A 48. héten az ACR válasz kialakulásának esélye 2-3-szor nagyobb volt a szeropozitív betegeknél, mint a szeronegatív betegeknél. A szeropozitív betegeknél DAS28 WE pontszám is szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a szeronegatív betegekhez képest (1. ábra).

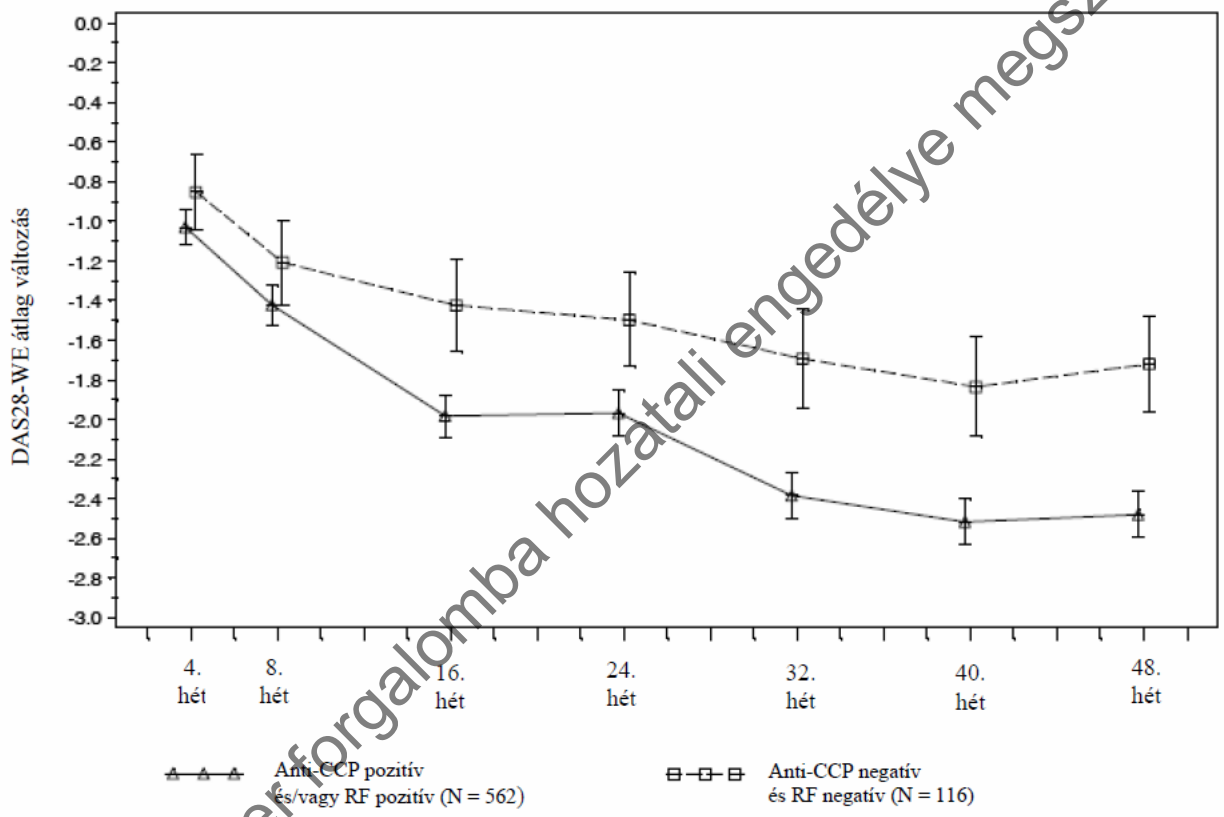
A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

18. táblázat A hatásossági adatok összefoglalása a kiindulási autoantitest-státusz szerint

	24. hét		4 hét	
	Szeropozitív (n = 514)	**Szeronegatív (n = 106)**	**Szeropozitív (n = 506)**	**Szeronegatív (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 válasz (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-WE átlagos változása	−1,97**	−1,50	−2,48***	−1,72

A szignifikancia szinteket a következők szerint határozták meg: * *p< 0,05* **p< 0,001*, ***p< 0,0001*

1. ábra A DAS28-WE-nek a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított változása, kiindulási autoantitest-státusz szerint

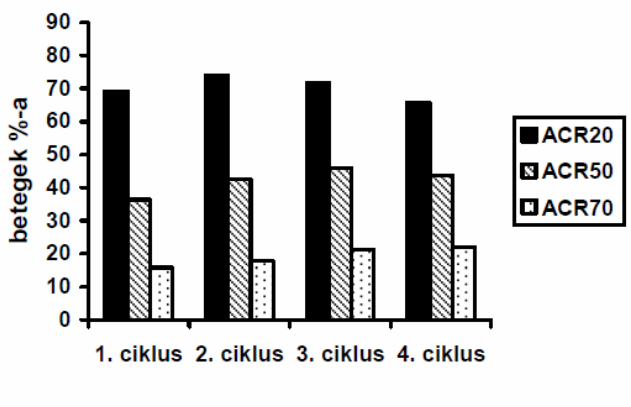


A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Hosszútávú hatásosság ismételt kezelések során

A rituximab metotrexáttal kombinált ismételt kezelési ciklusainak hatására a rheumatoid arthritis klinikai tüneteinek tartós javulása volt elérhető, amit az ACR, a DAS28-WE és az EULAR válasz alapján mutattak ki, és ami minden vizsgált betegpopulációnál bizonyítható volt (2. ábra). A fizikai funkciók tartós javulása a HAQ-DI pontszámban és a HAQ-DI pontszám minimális, klinikailag jelentős különbséget elérő betegek arányában is megfigyelhető volt.

2. ábra 4 kezelési ciklusra adott ACR-válasz, mindegyik ciklus után 24 héttel (betegenként, kontrollvizsgálatonként), a TNF-gátlókra nem megfelelően reagáló betegeknél (n = 146)



Klinikai laboratóriumi eltérések
Összesen 392/3095 (12,7%) rheumatoid arthritisben szenvedő beteg esetében volt pozitív az ADA-teszt rituximab-kezelés után a klinikai vizsgálatokban. Ezen betegek többségénél az ADA megjelenése nem járt együtt a klinikai állapot romlásával vagy a következő infúziók által kiváltott reakció fokozott kockázatával. Az ADA jelenléte az infúziós vagy allergiás reakciók rosszabbodásával járhat a következő kúrák második infúzióját követően.

Gyermekek és serdülők
Az Európai Gyógyszerügynökég eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál autoimmun arthritisben. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk.

Klinikai tapasztalatok polyangiitis granulomatosában (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA)

A remisszió indukciója felnőtteknél
A GPA/MPA 1. vizsgálatba összesen 197, 15 évnél idősebb, súlyos, aktív GPA-ban (75%) és MPA-ban (24%) szenvedő beteget választottak be és kezeltek egy aktív komparátoros, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, non-inferioritási vizsgálatban.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták: orális ciklofoszfamidot kaptak naponta (2 mg/kg/nap) 3-6 hónapon keresztül, vagy rituximab-kezelésben részesültek (375 mg/m^2) hetente egyszer, 4 héten keresztül. A ciklofoszfamid-karon minden beteg azatioprin fenntartó terápiát kapott a követés során. Mindkét kar betegei 1000 mg intravénás (IV) metilprednizolont (vagy más azonos adagú glükokortikoidot) kaptak naponta 1-3 napon át, amelyet orális prednizon követett (1 mg/kg/nap, de 80 mg/napot nem meghaladó adagban). A prednizon adagjának fokozatos csökkentését 6 hónappal a vizsgálati szerrel folytatott kezelés megkezdése után befejezték.

Az elsődleges végpont a teljes remisszió elérése volt a 6. hónapban: definició szerint, a Wegener granulomatosisra vontakozó Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS/WG) alapján 0-s érték és glülokortikoid mentesség. Az előre meghatározott, a kezelési különbségre vonatkozó non-inferioritási határ 20% volt. A vizsgálat a komplett remisszió (CR) tekintetében 6. hónapban a rituximab egyenértékűségét (non-inferior) mutatta a ciklofoszfamiddal szemben (19. táblázat).

A hatásosságot vizsgálták az újonnan diagnosztizált betegek és a visszaeső betegek esetén (19. táblázat).

19. táblázat Azon felnőtt betegek százalékos aránya, akik teljes remissziót értek el 6 hónap alatt (beválasztás szerinti populáció – ITT population*)

	Rituximab (n = 99)	**Ciklofoszfamid (n = 98)**	**Kezelési különbség (rituximab- ciklofioszfamid)**
Arány	63,6%	53,1%	10,6% 95,1%[b] CI (−3,2%, 24,3%) [a]

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- CI = konfidenciaintervallum
- * A legrosszabb eset imputálása

[a] Az egyenértékűség (non-inferior) igazolásra került, mert az alsó határérték (−3,2%) magasabb volt mint az előre meghatározott egyenértékűségi határsáv (−20%).

[b] A 95,1%-os konfidencia szint egy további, 0,001 alfa értéket tükröz, ami érthetővé teszi az interim hatásossági analízist.

20. táblázat Teljes remisszió a 6. hónapban betegség-státuszonként

	Rituximab	**Cikclofoszfamid**	**Különbség (95%-os CI)**
Összes beteg	n = 99	n = 98	
Újonnan diagnosztizált	n = 48	n = 48	
Visszaeső	n = 51	n = 50	
Teljes remisszió			
Összes beteg	63,6%	53,1%	10,6% (−3,2, 24,3)
Újonnan diagnosztizált	60,4%	64,6%	−4,2% (−23,6, 15,3)
Visszaeső	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

A legrosszabb eset imputációja a hiányzó adatokkal rendelkező betegekre vonatkozik.

Teljes remisszió a 12. és a 18. hónapban

A rituximab-csoportban a betegek 48%-a ért el teljes remissziót a12. hónapra, és a betegek 39%-a ért el teljes remissziót a 18. hónapra. A ciklofoszfamiddal kezelt betegek (a teljes remisszió fenntartása érdekében utólag azatioprinnal kezeltek) 39%-a ért el teljes remissziót a 12. hónapban és a betegek 33%-a ért el teljes remissziót a 18. hónapban). A 12. hónaptól a 18. hónapig 8 replapszust észleltek a rituximab-csoportban, míg 4 relapszust a ciklofoszfamid-csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok
A remisszió indukcióját vizsgáló klinikai vizsgálatban az összes (99) rituximabbal kezelt beteg közül 23 (23%) mutatott poztív ADA (gyógyszer elleni antitest) eredményt a 18. hónapban. A kezdeti szűrővizsgálat során a 99, rituximabbal kezelt beteg közül egy sem volt ADA pozitív. A remisszió indukcióját vizsgáló klinikai vizsgálatban az ADA jelenléte nem mutatott nyilvánvaló tendenciát vagy negatív hatásta biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozóan.

Fenntartó kezelés felnőtteknél
Egy prospektív, multicentrikus, kontrollos, nyílt vizsgálatban összesen 117, a betegség remissziójában lévő beteget (88 beteg GPA-ban, 24 beteg MPA-ban és 5 beteg vesére korlátozódó ANCA-asszociált vasculitisben szenvedett) randomizáltak azatioprin- (59 beteg) vagy rituximab-kezelésre (58 beteg). A bevont betegek életkora 21–75 év között volt, és újonnan diagnosztizált vagy visszatérő betegségben szenvedtek, amely glükokortikoidokkal kombinált ciklofoszfamid lökésterápia után teljes remisszióban volt. A betegek többsége ANCA-pozitív volt a diagnózis időpontjában vagy a betegség lefolyása alatt, és GPA-ra vagy MPA-ra jellemző klinikai megjelenésű, szövettanilag igazolt nekrotizáló kisér vasculitisben vagy vesére korlátozódó ANCA-asszociált vasculitisben, vagy mindkettőben szenvedett.

A megelőző remisszió indukciós terápia a vizsgálóorvos megítélése szerint beadott intravénás prednizont tartalmazott, ezt néhány betegnél metilprednizolon lökéskezelések, valamint lökésterápiában alkalmazott ciklofoszfamid-kezelés előzte meg a remisszióig, amelyet 4–6 hónap után értek el. Ebben az időpontban, az utolsó ciklofoszfamid lökéskezelés után legfeljebb 1 hónapon belül, a betegek randomizáltan rituximab (két 500 mg-os intravénás infúzió két hét különbséggel (az 1. és a 15. napon), majd ezt követően 6 havonta egy 500 mg-os intravénás infúzió 18 hónapon keresztül) vagy azatioprin kezelésben részesültek (szájon át adva 2 mg/ttkg/nap dózisban 12 hónapon keresztül, majd 1,5 mg/ttkg/nap dózisban 6 hónapon keresztül, végül 1 mg/ttkg/nap dózisban 4 hónapon keresztül (22 hónap után a kezelést leállították)). A prednizon adagját csökkentették, majd alacsony dózison (kb. 5 mg/nap) tartották a randomizálást követően legalább 18 hónapig. A 18 hónap után a vizsgálóorvos belátása szerint dönthetett a prednizon dózisának csökkentéséről és a prednizon-kezelés elhagyásáról.

Minden beteget a 28. hónapig követtek (az utolsó ritu-infúzió után 10, illetve az utolsó

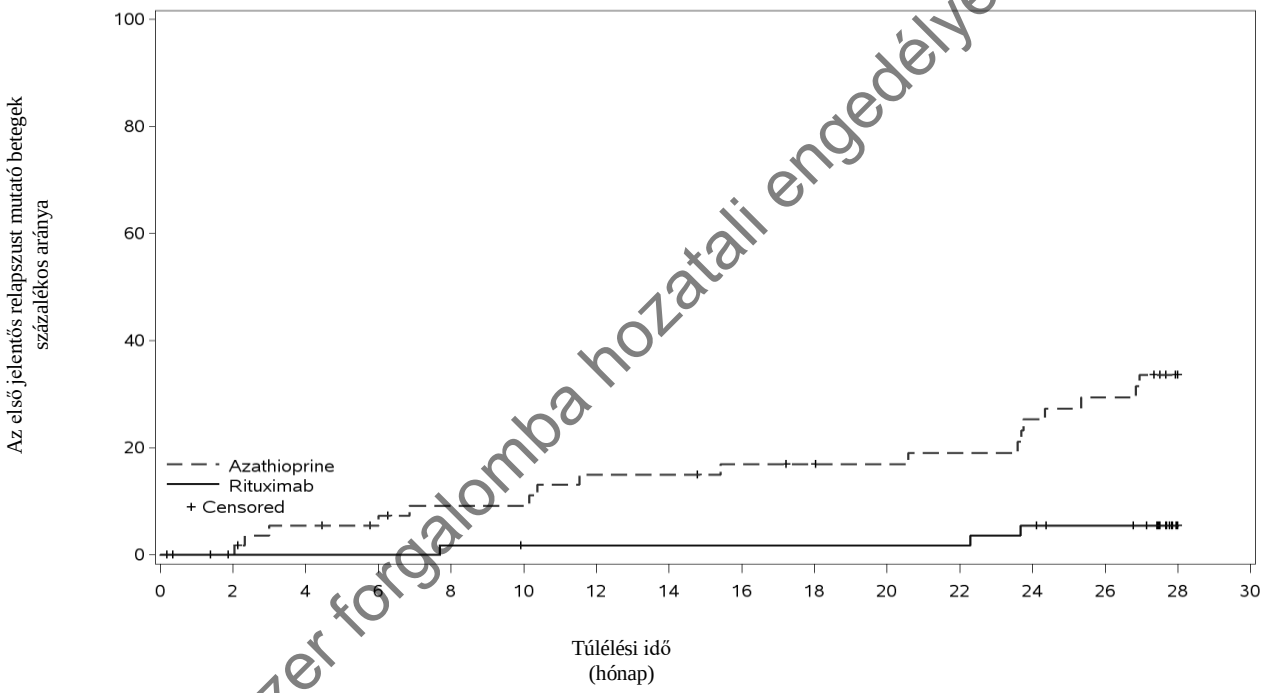
A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

azatioprin-dózis után 6 hónapig). Minden olyan betegnél, akinél a CD4 + T-lymphocyta szám kisebb volt, mint 250/mm^3 kötelező volt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia profilaxis. Az elsődleges eredményességi mutató a jelentős relapszusok aránya volt a 28. hónapban.

Eredmények
A 28. hónapban a rituximab-csoportban 3 betegnél (5%) fordult elő jelentős relapszus (amelyet a vasculitis aktivitás olyan klinikai és/vagy laboratóriumi jeleinek ismételt megjelenésében határoztak meg ([BVAS] > 0), amely szervleálláshoz vagy károsodáshoz vezethet, illetve életveszélyes is lehet), az azatioprin-csoportban pedig 17 betegnél (29%) (p = 0,0007). Kisebb relapszus (nem életveszélyes és súlyos szervi károsodást nem okozó) a rituximab-csoportban 7 (12%), az azatioprin-csoportban 8 (14%) betegnél fordult elő.

A kumulatív incidenciagörbék azt mutatták, hogy azoknál a betegeknél, akik rituximab-kezelésben részesültek, az első jelentős relapszusig eltelt idő a 2. hónaptól kezdve hosszabb volt, és ez a különbség a 28. hónapig fennmaradt (3. ábra).

3. ábra: Az első jelentős relapszus kumulatív incidenciája az idő függvényében



A jelentős relapszust mutató betegek száma															
Azatioprin	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
Kockázatnak kitett betegek száma															
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Megjegyzés: A betegeket, akiknél nem fordult elő esemény, a 28. hónapban bírálták el.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Laboratóriumi értékelések
A fenntartó terápiával végzett klinikai vizsgálatban összesen 6/34 (18%) rituximab-kezelésben részesült betegnél alakult ki ADA. Az ADA jelenléte a fenntartó terápiával végzett klinikai vizsgálatban nem gyakorolt trendszerű vagy nyilvánvaló negatív hatást a biztonságosságra vagy a hatásosságra.

Gyermekek és serdülők

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A WA25615 (PePRS) egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú, nem kontrollos vizsgálat volt, amelyben 25, súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermek és serdülő (≥2 és <18 éves kor közötti) vett részt. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 14 év volt (tartomány: 6–17 év), és a betegek többsége (20/25 [80%]) nőnemű volt. Kiinduláskor összesen 19 betegnél (76%) állt fenn GPA, és 6 betegnél (24%) állt fenn MPA. A vizsgálatba való belépéskor 18 betegnek (72%) volt újonnan diagnosztizált betegsége (13 GPA-ban és 5 MPA-ban szenvedő beteg), és 7 betegnek volt relabáló betegsége (6 GPA-ban és 1 MPA-ban szenvedő beteg).

A vizsgálat egy kezdeti, 6 hónapig tartó remisszióindukciós fázisból és az azt követő legalább 18 hónapos utánkövetésből állt, összesen legfeljebb 54 hónapig (4,5 évig). A betegeknek legalább 3 adag iv. metilprednizolont (naponta 30 mg/ttkg, legfeljebb napi 1 g) kellett kapniuk az első iv. rituximab infúzió előtt. Klinikailag indokolt esetben lehetőség volt az iv. metilprednizolon további napi dózisainak alkalmazására (legfeljebb három dózis). A remisszióindukciós kezelés négy, heti egyszeri, 375 mg/testfelszín m^2 dózisban, az 1., 8., 15. és 22. vizsgálati napon alkalmazott iv. rituximab infúzióból állt, kombinációban adva napi 1 mg/ttkg (maximum napi 60 mg) *per os* prednizolonnal vagy prednizonnal, amelyet a 6. hónapra napi 0,2 mg/ttkg minimum dózisig (maximum napi 10 mg) csökkentettek. A remisszióindukciós fázis után, a 6. hónapban vagy azt követően, a vizsgáló döntése alapján a betegek további rituximab infúziókat kaphattak a PVAS alapján meghatározott remisszió fenntartása és a betegségaktivitás kontrollálása céljából (beleértve a progresszív betegséget vagy fellángolást) vagy hogy elérjék az első remissziót.

Mind a 25 beteg megkapta mind a négy, heti egyszeri iv. infúziót a 6 hónapos remisszióindukciós fázisban. A 25-ből összesen 24 beteg vett részt legalább 18 hónapig a követési szakaszban.

A vizsgálat célkitűzése a rituximab biztonságosságának, farmakokinetikai paramétereinek és hatásosságának értékelése volt GPA-ban és MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (≥2 és <18 éves kor közötti). A vizsgálat hatásossági végpontjai feltáró jellegűek voltak, és azokat elsősorban a gyermekgyógyászati vasculitis aktivitási pontszám (Pediatric Vasculitis Activity Score, PVAS) alapján értékeltek (21. táblázat).

Kumulatív glükokortikoid dózis (iv. és per os) a 6. hónapban:
A WA25615 vizsgálatban 25 betegből 24 (96%) elérte a *per os* glükokortikoid dóziscsökkentést napi 0,2 mg/ttkg dózisra (vagy kevesebb vagy egyenlő mint napi 10 mg, amelyik kevesebb volt) a 6. hónapra vagy a 6. hónap során a protokoll által meghatározott fokozatos *per os* szteroid dóziscsökkentés alapján.

A teljes *per os* glükokortikoid-alkalmazás mediánjának csökkenését figyelték meg az 1. héttől (medián=45 mg prednizon ekvivalens dózis [IQR: 35–60]) a 6. hónapig (medián=7,5 mg [IQR: 4–10]), amely a 12. hónapban (medián=5 mg [IQR: 2–10]) és a 18. hónapban (medián=5 mg [IQR: 1–5]) is fennmaradt.

Utánkövető kezelés
A vizsgálat teljes időtartama alatt a betegeknek beadott rituximab infúziók száma 4 és 28 között volt (4,5 évig [53,8 hónap]). A betegek legfeljebb 375 mg/m^2 x 4 rituximab-t kaptak megközelítőleg 6 havonta a vizsgáló orvos megítélése alapján. A 25 betegből összesen 17 (68%) beteg kapott további rituximab-kezelést a 6. hónapban vagy azután a vizsgálat lezárásáig, ebből a 17 betegből 14 kapott további rituximab-kezelést a 6. és a 18. hónap között.

21. táblázat WA25615 (PePRS) vizsgálat – PVAS szerinti remisszió az 1., 2., 4., 6., 12. és 18. hónapban

Klinikai vizsgálati vizit	A PVAS-remisszióban* lévő reszponderek száma (válaszarány [%]) n = 25	95%-os CI[α]

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Klinikai vizsgálati vizit	A PVAS-remisszióban* lévő reszponderek száma (válaszarány [%]) n = 25	95%-os CI[α]
1. hónap	0	0,0%, 13,7%
2. hónap	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
4. hónap	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
6. hónap	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
12. hónap	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
18. hónap	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%

*PVAS-remisszió: 0 értékű PVAS és a glükokortikoid sikeres csökkentése napi 0,2 mg/ttkg-ig (vagy napi 10 mg-ig, amelyik kisebb) az értékelési időpontban.
[α]A hatásossági végpontok feltáró jellegűek, formális statisztikai próbát ezekre a végpontokra nem végeztek
A rituximab-kezelés (375 mg/m^2 x 4 infúzió) a 6. hónapig minden betegnél azonos volt. A 6. hónap után az utánkövető kezelés a vizsgáló orvos megítélése alapján történt.

Laboratóriumi értékelések
25-ből 4 betegnél (16%) alakult ki ADA a teljes vizsgálati időszak során. A korlátozott adatok szerint az ADA-pozitív betegeknél nem figyeltek meg semmilyen trendet a nemkívánatos hatások tekintetében.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett GPA és MPA klinikai vizsgálatokban az ADA jelenléte miatt nem volt nyilvánvaló tendencia vagy negatív hatás a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő <2 éves korú gyermekek esetén eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Klinikai tapasztalatok pemphigus vulgarisban

PV 1. vizsgálat (ML22196)

Ebben a randomizált, nyílt, kontrollos, multicentrikus vizsgálatban a rövidtávú, alacsony dózisú glükokortikoid (prednizon) terápiával kombinált rituximab hatásosságát és biztonságosságát újonnan diagnosztizált, közepesen súlyos vagy súlyos pemphigusban (74 pemphigus vulgaris [PV] és 16 pemphigus foliaceus [PF]) szenvedő betegeknél értékelték. A betegek életkora 19 és 79 év között volt, és a pemphigus miatt korábbi kezelésben nem részesültek. A betegség Harman-féle kritériumok szerint meghatározott súlyossága alapján a PV-populációban, a rituximab-csoportban 5 (13%), a standard prednizon-csoportban pedig 3 (8%) beteg közepesen súlyos betegségben, továbbá a rituximab-csoportban 33 (87%), a standard dózisú prednizon-csoportban szintén 33 (92%) beteg súlyos betegségben szenvedett.

A betegeket a betegség kiindulási súlyossága (közepes vagy súlyos) szerint stratifikálták, és 1:1 arányban randomizálták a rituximab- és alacsony dózisú prednizon-kezelésre, vagy a standard dózisú prednizon-kezelésre. A rituximab-csoportba randomizált betegek egy 1000 mg dózisú kezdő, intravénás rituximab infúziót kaptak az 1. vizsgálati napon, közepesen súlyos betegségben 0,5 mg/kg/nap dózisú orális prednizonnal kombinálva, melyet 3 hónap alatt fokozatosan lecsökkentettek, súlyos betegségben pedig 1 mg/kg/nap dózisú orális prednizonnal kombinálva, melyet 6 hónap alatt fokozatosan lecsökkentettek, majd egy második 1000 mg dózisú intravénás infúziót kaptak a 15. vizsgálati napon. A 12. és a 18. hónapban a betegek egy 500 mg dózisú fenntartó rituximab infúziót kaptak. A standard dózisú prednizon-csoportba randomizált, közepesen súlyos betegségben szenvedő betegek kezdő dózisként 1 mg/kg/nap orális prednizont kaptak, 12 hónap alatt fokozatosan lecsökkentve, a súlyos betegségben szenvedő betegek pedig kezdő

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

dózisként 1,5 mg/kg/nap orális prednizont kaptak, 18 hónap alatt fokozatosan lecsökkentve. A rituximab-csoportban lévő relapszusos betegek egy további 1000 mg dózisú rituximab infúziót kaphattak, újraindított vagy megemelt dózisú prednizonnal kombinálva. A fenntartó kezelésként és a relapszus esetén alkalmazott infúziót legkorábban 16 héttel az előző infúzió után adták be.

A vizsgálat elsődleges célkitűzése a 24. hónapban elért teljes remisszió (teljes epithelizáció és az új és/vagy már meglévő léziók hiánya) volt, legalább két hónap prednizon-terápia mentes időszakot követően (CRoff ≥ 2 hónap).

A PV 1. vizsgálat eredményei
A vizsgálat PV-ben szenvedő betegeknél a rituximab és alacsony dózisú prednizon-kezelés statisztikailag szignifikáns eredményt mutatott a standard dózisú prednizonnal szemben, a CRoff ≥ 2 hónap 24. havi elérése tekintetében (lásd 22. táblázat).

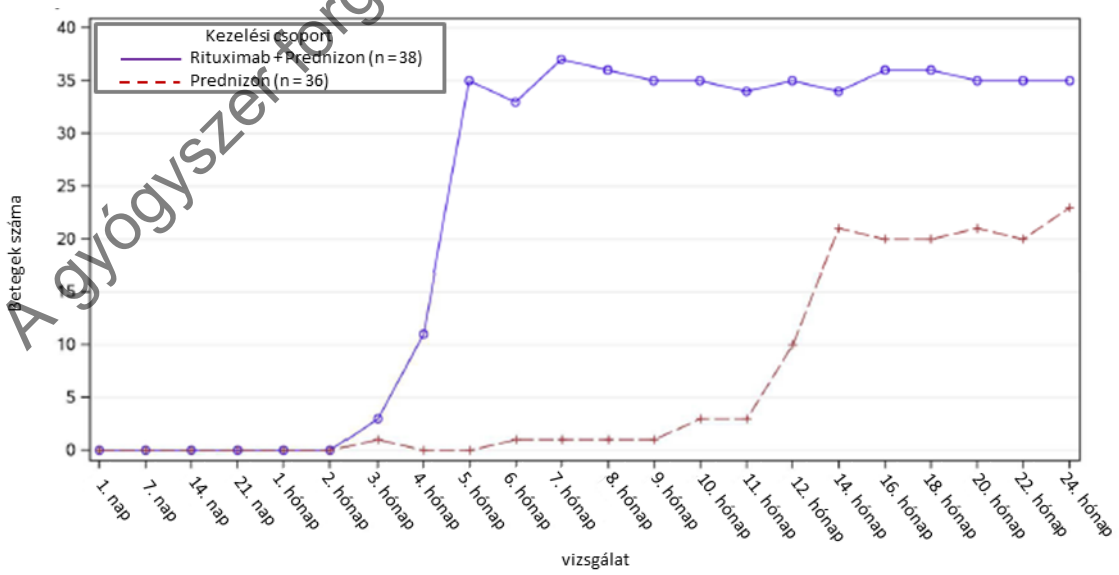
22. táblázat **A 24. hónapban kortikoszteroid-terápia nélkül két hónapja vagy hosszabb ideje teljes remisszióban lévő PV-betegek százalékos aránya (beválasztás szerinti populáció - PV)**

	Rituximab + prednizon N = 38	Prednizon N = 36	p-érték [a]	95%-os CI [b]
Válaszadók száma (válaszarány [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4, 76,5)

[a] A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik mid-p korrekcióval
[b] A 95%-os konfidenciaintervallum a Newcombe-intervallummal korrigálva

Azoknak a betegeknek a számát, akik rituximab és alacsony dózisú prednizon terápiában részesültek, beleértve azokat is, akiknél a prednizon-kezelést leállították, vagy minimális prednizon-kezelést kaptak (a napi prednizon dózis 10 mg vagy alacsonyabb), összehasonlítva a standard dózisú prednizon-kezelésben részesülő betegek számával a 24 hónapos kezelési időszak során, az eredmény a rituximab szteroid-megtakarító hatását mutatta (lásd 4. ábra).

4. ábra: **Azoknak a betegeknek a száma, akiknél a kortikoszteroid-kezelést leállították, vagy minimális kortikoszteroid-kezelést kaptak, az idő függvényében**



Post hoc retrospektív laboratóriumi értékelések
Összesen 19/34 (56%) rituximabbal kezelt PV-betegnél mutattak ki ADA-pozitivitást a 18. hónapig. Az ADA kialakulásának klinikai jelentősége nem ismert a rituximabbal kezelt PV-ben szenvedő

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

betegeknél.

PV 2. vizsgálat (WA29330)
Egy randomizált, kettősvak, maszkírozott, aktív komparátoros, multicentrikus vizsgálatban a rituximab és a mikofenolát-mofetil (MMF) hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze és értékelték közepes és súlyos állapotú PV-ben szenvedő betegeknél, akiket 60-120 mg/nap vagy ezzel ekvivalens (1,0-1,5 mg/ttkg/nap) dózisú orális prednizonnal kezeltek a vizsgálatba való bevonáskor, és fokozatosan 60 vagy 80 mg/nap dózisra csökkentették az 1. napra. A betegek PV diagnózisát megerősítették az előző 24 hónapban, és bizonyítottan közepes vagy súlyos állapotúak voltak (meghatározás szerint: összes PDAI [Pemphigus Disease Area Index] aktivitási eredmény ≥ 15).

Százharmincöt beteget randomizáltak 1000 mg-os rituximab-kezelésre, melyet az 1. napon, a 15. napon, a 24. héten és a 26. héten alkalmaztak vagy orális MMF-kezelésre 2 g/nap dózisban 52 héten át, 60 vagy 80 mg orális prednizonnal kombinálva azzal a céllal, hogy fokozatosan 0 mg/napra csökkentsék a prednizon dózisát a 24. hétre.

Az elsődleges hatásossági célkitűzés ebben a vizsgálatban a rituximab és az MMF hatásosságának összehasonlítása volt az 52. héten a fenntartott teljes remisszió elérésben, amit a laesiók gyógyulásaként határoztak meg új aktív laesiók nélkül (azaz PDAI aktivitási eredmény: 0) miközben 0 mg/nap vagy ezzel ekvivalens prednizont alkalmaztak, és fenntartották ezt a választ legalább 16 egymást követő héten át az 52 hetes kezelési időtartam alatt.

A PV 2. vizsgálat eredményei
A vizsgálat igazolta a PV-ben szenvedő betegek körében a rituximab előnyét az MMF-el fokozatos dóziscsökkentéssel kombinációban alkalmazott orális kortikoszteroidokkal szemben, a kortikoszteroid-mentes komplett remisszió (CRoff kortikoszteroid) ≥ 16 hét elérésében az 52. héten (23. táblázat). A betegek többsége a módosított beválasztás szerinti (mITT) populációban újonnan diagnosztizált volt (74%), és a betegek 26%-ának volt már felállított diagnózisa (a betegség ideje ≥ 6 hónap, és PV-re kaptak már előzetes kezelést).

23. táblázat Az 52. héten kortikoszteroid-terápia nélkül 16 hete vagy hosszabb ideje fenntartott teljes remisszióban lévő PV-betegek százalékos aránya (módosított beválasztás szerinti populáció)

	rituximab (N = 62)	MMF (N = 63)	különbség (95%-os CI)	p-érték
Válaszadók száma (válaszarány [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	<0,0001
Újonnan diagnosztizált betegek	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Felállított diagnózissal rendelkező betegek	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF = mikofenolát-mofetil. CI = konfidencia intervallum.
Újonnan diagnosztizált betegek = a betegség ideje < 6 hónap vagy nem kaptak előzetes kezelést PV-re.
Felállított diagnózissal rendelkező betegek = a betegség ideje ≥ 6 hónap és kaptak már előzetes kezelést PV-re.
A p-értékhez Cochran-Mantel-Haenszel tesztet használtak.

Minden másodlagos paraméter analízise (beleértve a kumulatív orális kortikoszteroid-dózist, a betegség-fellángolások teljes számát és az egészséggel összefüggő életminőség változását , melyet a Bőrgyógyászati Életminőség Index-szel [Dermatology Life Quality Index] mértek) igazolta a rituximab statisztikailag szignifikáns eredményeit az MMF-el szemben. A másodlagos végpontok tesztje kontrollálva volt multiplicitás miatt.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Glükokortikoid-expozíció
A kumulatív orális kortikoszteroid-dózis szignifikánsan alacsonyabb volt a rituximab-val kezelt betegeknél. A medián (min, max) kumulatív prednizondózis az 52. héten 2775 mg volt (450, 22180) a rituximab csoportban, míg 4005 mg (900, 19920) az MMF-csoportban (p=0,0005).

Betegségfellángolások
A rituximab-val kezeltek csoportjában a teljes betegségfellángolási szám szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MMF-csoportban (6 vs. 44, p<0,0001), és a rituximab-csoportban kevesebb volt az olyan beteg is, akinek volt legalább egy betegségfellángolása (8,1% vs. 41,3%).

Laboratóriumi értékelések
Az 52. hétre a 63 rituximab-val kezelt PV-ben szenvedő betegből összesen 20-nál (31,7%) (19 kezeléssel indukált és 1 kezeléssel erősített) lett pozitív a gyógyszer elleni antitest- (ADA) teszt. Az ADA megjelenésének nem volt nyilvánvaló negatív hatása a biztonságosságra és hatásosságra a PV 2. vizsgálatban.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Non-Hodgkin lymphoma felnőtteknél

Kétszázkilencvennyolc olyan NHL-ben szenvedő beteg populáció farmakokinetikai analízise alapján, akik egyszer vagy többször kaptak rituximab infúziót önmagában vagy CHOP terápiával kombinálva (az alkalmazott rituximab dózisok 100-500 mg/m^2 között voltak), a tipusos populációs becsült érték a rituximab nem-specifikus clearance-re (CL_1) vonatkozóan 0,14 l/nap, a specifikus clearance-re (CL_2) vonatkozóan - melyet valószínűleg a B sejtek vagy a tumor terhelés befolyásolhat −0,59 l/nap, és a megoszlási térfogat centrális kompartmentjére (V_1),vonatkozóan 2,7 l volt. A rituximab becsült medián terminális eliminációs felezési ideje 22 nap (tartomány 6,1-52 nap) volt. A kiindulási CD19-pozitív sejtszám és a mérhető tumor léziók nagysága bizonyos mértékben hozzájárult a rituximab CL_2 variabilitásához, 161 olyan beteg adatai alapján, akiket 375 mg/m^2 adaggal, intravénás infúzióban kezeltek 4 hétig hetente egyszer. A nagyobb CD19-pozitív sejtszámmal vagy tumor léziókkal rendelkező betegek CL_2 értéke magasabb volt. Azonban a CL_2 inter-individuális variabilitásának jó része megmaradt a CD19-pozitív sejtszámmal és a tumor lézió méretével történő korrekció után is. A V_1 a testfelszíntől és a CHOP terápiától függően változott. A V_1 ilyen variabilitása (27,1% és 19,0%), melyhez hozzájárult a testfelszín nagysága (1,53-2,32 m^2) és az egyidejű CHOP terápia is, viszonylag kicsi volt. A kor, a nem és a WHO teljesítmény státus nem befolyásolta a rituximab farmakokinetikáját. Ez az analízis azt igazolja, hogy a rituximab dózis módosítása, bármelyik vizsgált változó figyelembevételével, várhatóan nem csökkenti jelentősen a farmakokinetikai variabilitást.

Rituximabot 375 mg/m^2 adagban alkalmaztak, intravénás infúzióban, hetente egyszer 4 alkalommal 203 olyan NHL-ben szenvedő betegnél, akiket korábban még nem kezeltek rituximabbal, és így az átlag C_{max} a negyedik infúzió után 486 µg/mL volt (tartomány 77,5-996,6 µg/mL). A rituximab kimutatható volt a betegek szérumában az utolsó kezelés befejezése után 3-6 hónappal. Amikor a rituximabot 375 mg/m^2 adagban, intravénás infúzióban alkalmazták hetente egyszer, 8 alkalommal 37 NHL-ben szenvedő betegnél, az átlag C_{max} minden egymást követő infúzió után növekedett, az átlag 243 µg/mL-ről kiindulva (tartomány 16-582 µg/mL) 550 µg/mL-re (tartomány 171-1177 µg/mL) emelkedett a nyolcadik infúzió után.

A rituximab farmakokinetikai profilja, 375 mg/m^2 adagot 6 infúzióban adva 6 ciklus CHOP kemoterápiával kombinálva, hasonló volt az önmagában adott rituximab profiljához.

DLBCL/BL/BAL/BLL gyermek- és serdülőkorú betegeknél

A DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek klinikai vizsgálatában a farmakokinetikát egy legalább 3 éves betegekből álló, 35 fős alcsoportban vizsgálták. A farmakokinetika összehasonlítható volt a két korcsoport (≥3–<12 évesek, illetve ≥12–<18 évesek)

között. Miután mindkét indukciós ciklus (1. és 2. ciklus) során két-két iv. rituximab 375 mg/m^2 infúziót adtak be, amelyet egy-egy rituximab 375 mg/m^2 iv. infúzió követett a konszolidáló ciklusokban (3. és 4. ciklus), a maximális koncentráció a negyedik infúzió (2. ciklus) után volt a legmagasabb 347 mikrogramm/mL-es mértani átlaggal; ezután alacsonyabb maximumkoncentráció-mértani átlagok alakultak ki (4. ciklus: 247 mikrogramm/mL). Ezzel az adagolási renddel fennmaradtak a mélyponti szintek (mértani átlagok: 41,8 mikrogramm/mL (adagolás előtt a 2. ciklusban; 1 ciklus után), 67,7 mikrogramm/mL (adagolás előtt a 3. ciklusban; 2 ciklus után) és 58,5 mikrogramm/mL (adagolás előtt a 4. ciklusban; 3 ciklus után)). Az eliminiációs felezési idő mediánja 3 éves és idősebb gyermek- és serdülőkorú betegeknél 26 nap volt.

A rituximab DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél megfigyelt farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak az NHL-ben szenvedő felnőtt betegeknél megfigyeltekhez.

A ≥ 6 hónapostól < 3 éves korig terjedő korcsoport esetén nincs elérhető farmakokinetikai adat, azonban a populációs farmakokinetikai becslés azt támasztja alá, hogy a szisztémás expozíció (AUC, C_{min}) hasonló ebben a korcsoportban, mint a ≥ 3 éves korcsoportban (24. táblázat). Az alacsonyabb időbeli clearance miatt a kisebb kiinduló tumorméretthez magasabb expozíció társul, mindazonáltal a különböző tumorméretek hatása a szisztémás expozícióra abban az expozíciós tartományban maradt, ami hatásos volt és elfogadható biztonságossági profillal rendelkezett.

24. táblázat Becsült farmakokinetikai paraméterek rituximab adagolási rendet követően DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél

Korcsoport	**≥ 6 hónapostól < 3 éves**	**≥ 3-tól < 12 éves**	**≥ 12-től < 18 éves**
C_{min} (mikrogramm/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
$AUC_{1\text{-}4\ ciklus}$ (mikrogramm*nap/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Az eredmények mediánként vannak feltüntetve (min – max); A C_{min} a 4. ciklus adása előtt.

Chronicus lymphocytás leukaemia

A rituximabot intravénás infúzióban alkalmazták 375 mg/m^2 adagban az első ciklus során, amit 500 mg/m^2 -re emeltek, és 5 cikluson át ebben a dózisban adták, fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kombinálva CLL-ben szenvedő betegek esetében. Az átlag C_{max} (N = 15) 408 µg/mL volt (tartomány 97-764 µg/mL) az ötödik 500 mg/m^2 -es infúzió után és az átlag terminális felezési idő 32 nap (tartomány 14-62 nap).

Rheumatoid arthritis

A két hét különbséggel adott két 1000 mg-os rituximab intravénás infúzió után az átlagos terminális felezési idő 20,8 nap (tartomány: 8,58-35,9 nap), az átlagos szisztémás clearance 0,23 l/nap (tartomány: 0,091-0,67 l/nap) és az átlagos egyensúlyi megoszlási térfogat 4,6 l (tartomány: 1,7-7,51 l) volt. Ugyanezeknek az adatoknak a populációs farmakokinetikai analízise során hasonló átlagos értékeket kaptak a szisztémás clearance-re és a felezési időre (0,26 l/nap és 20,4 nap) vonatkozóan. A populációs kinetikai analízis kimutatta, hogy a testfelület (body surface area, BSA) és a nem voltak a legfontosabb kovariánsok, melyek a farmakokinetikai paraméterek inter-individuális változékonyságát magyarázták. A testfelszín szerinti korrekciót követően a férfiaknál nagyobb volt a megoszlási térfogat és a clearance-ük is gyorsabb volt, mint a nőbetegeké. A nemtől függő farmakokinetikai különbségek klinikailag nem jelentősek, ezért dózismódosításra nincs szükség. Vese- vagy májbetegeken nyert farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

A rituximab farmakokinetikáját két 500 mg-os és 1000 mg-os intravénás adag beadását követő 1. és 15. napon értékelték négy vizsgálatban. A vizsgált behatárolt dózistartományban a rituximab

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

farmakokinetikája mindegyik vizsgálatban a dózissal lineárisan változott. Az első infúzió után a szérum rituximab átlagos C_{max}-értéke a 2 × 500 mg-os adagnál 157-171 µg/mL, a 2 × 1000 mg-os adagnál pedig 298-341 µg/mL volt. A második infúzió után az átlagos C_{max} -érték a 2 × 500 mg-os adagnál 183-198 µg/mL, a 2 × 1000 mg-os adagnál pedig 355-404 µg/mL volt. Az átlagos terminális felezési idő 2 × 500 mg-os adagnál 15-16 nap, a 2 × 1000 mg-os adagnál pedig 17-21 nap volt. Mindkét adagnál az átlagos C_{max} -érték a második infúzió után 16-19%-kal volt magasabb, mint az első infúzió után.

A rituximab ismételt kezelés során mutatott farmakokinetikáját a második ciklusban két-két 500 mg-os és 1000 mg-os intravénás dózis beadását követően értékelték. Az első infúzió után a szérum rituximab átlagos C_{max}-értéke a 2 × 500 mg-os adagnál 170-175 µg/mL, a 2 × 1000 mg-os adagnál pedig 317-370 µg/mL volt. A második infúzió után az átlagos C_{max}-érték a 2 × 500 mg-os adagnál 207 µg/mL, a 2 × 1000 mg-os adagnál pedig 377-386 µg/mL volt. Az átlagos terminális felezési idő a második kezelési ciklus második infúziója után a 2 × 500 mg-os adagnál 19 nap, a 2 × 1000 mg-os adagnál pedig 21-22 nap volt. A rituximab farmakokinetikai paraméterei a két kezelési ciklus során hasonlóak voltak.

Az anti-TNF kezelésre nem megfelelő módon reagáló betegeknél, ugyanazon adagolási séma után (2 × 1000 mg rituximab intravénásan, 2 hetes intervallummal adva), a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak, az átlagos maximális szérum koncentráció 369 µg/mL és az átlagos terminális felezési idő 19,2 nap volt.

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

Felnőtt betegek

A 97, polyangiitis granulomatosában és mikroszkópos polyangiitisben szenvedő beteggel végzett farmakokinetikai analízis alapján azoknál, akik 375 mg/m^2 rituximabot kaptak hetente egyszer, összesen négy dózisban, a becsült medián eliminációs felezési idő 23 nap volt (tartomány: 9-49 nap). A rituximab átlagos clearance-e és megoszlási térfogata sorrendben 0,313 l/nap (tartomány: 0,116-0,726 l/nap) és 4,50 l (tartomány: 2,25-7,39 l) egyenként. Az első 180 nap alatt a maximális koncentráció (C_{max}), a 180. napi minimum koncentráció (C180) és a 180. nap utáni (AUC180) kummulatív görbe alatti terület (medián [tartomány]) 372,6 (252,3-533,5) mikrogramm/mL; 2,1 (0-29,3) mikrogramm/mL és 10302 (3653-21874) mikrogramm/mL*nap voltak. A GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknél a rituximab farmakokinetikai paraméterei a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyeltekhez hasonlóak.

Gyermekek és serdülők

A 25 GPA-ban és MPA-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú (6-17 éves) betegen végzett populációs farmakokinetikai analízis alapján azoknál, akik 375 mg/m^2 rituximabot kaptak hetente egyszer, összesen négy dózisban, a becsült medián terminális eliminációs felezési idő 22 nap volt (tartomány: 11 -42 nap). A rituximab átlagos clearance-e és megoszlási térfogata 0,221 l/nap (tartomány: 0,0996 - 0,381 l/nap) és 2,27 l (tartomány: 1,43 – 3,17 l) volt. Az első 180 nap alatt a maximális koncentráció (C_{max}), a 180. napi minimum koncentráció (C180) és a 180. nap utáni (AUC180) kummulatív görbe alatti terület (medián [tartomány]) 382,8 (270,6-513,6) mikrogramm/mL; 0,9 (0-17,7) mikrogramm/mL és 9787 (4838-20446) mikrogramm/mL*nap voltak. A rituximab farmakokinetikai paraméterei GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében hasonlóak voltak a GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtteknél megfigyeltekhez, miután figyelembe vették a testfelszínnek a clearance és az eloszlási térfogat paraméterekre gyakorolt hatását.

Pemphigus vulgaris

Az 1., 15., 168. és 182. napon rituximab 1000 mg-mal kezelt PV-ben szenvedő felnőtt betegek farmakokinetikai paramétereit a 25. táblázat foglalja össze.

25. táblázat Populációs farmakokinetikai paraméterek a PV 2. vizsgálatban PV-ben szenvedő

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

felnőtt betegeknél

Paraméter	Infúziós ciklus	
	1000 mg-os 1. ciklus 1. és 15. nap N=67	1000 mg-os 2. ciklus 168. és 182. nap N=67
Terminális felezési idő (nap) Medián (Tartomány)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Clearance (l/nap) Átlag (Tartomány)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Centrális megoszlási térfogat (l) Átlag (Tartomány)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Az első két rituximabdózis után (az 1. és 15. napon az 1. ciklushoz kapcsolódóan) a rituximab PK-paraméterei PV-ben szenvedő betegeknél hasonlóak voltak, mint a GPA/MPA-ban és RA-ban szenvedő betegeknél. Az utolsó két alkalmazást követően (a 168. és 182. napon a 2. ciklushoz kapcsolódóan) a rituximab clearance-e csökkent, miközben a centrális megoszlási térfogat változatlan maradt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A rituximab nagyfokú specificitást mutatott a B-sejteken lévő CD20 antigénre. A toxicitás vizsgálatok cynomolgus majmokon kizárólag a B-sejtek várt farmakológiai csökkenését okozták a perifériás vérben és a nyirokszövetben.

Fejlődés-toxicitási vizsgálatokat végeztek cynomolgus majmokon, legfeljebb 100 mg/kg adagok alkalmazásával (a 20-50 gesztációs napokon adva), melyekben nem figyeltek meg rituximab által kiváltott, magzatra gyakorolt toxikus hatást. Megfigyeltek azonban dózisfüggő farmakológiai B-sejt depléciót a magzatok lymphoid szerveiben, ami posztnatálisan is fennmaradt és az IgG-szint csökkenésével járt együtt az érintett újszülött állatokon. A B-sejtek száma a születés után 6 hónapon belül normalizálódott, és nem csökkentette az immunizálásra adott reakciót.

Nem végeztek standard mutagenitási vizsgálatokat, mivel ezek a vizsgálatok nem relevánsak ennél a molekulánál. Hosszútávú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek állatokon a rituximabbal.

Nem vizsgálták specifikusan a rituximab termékenységre gyakorolt hatását. Általános toxicitási vizsgálatokban cynomolgus majmokon nem észleltek a hím vagy nőstény reproduktív szervekre gyakorolt negatív hatást.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Trinátrium-citrát–dihidrát (E331)
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a rituximab és a polivinil-klorid vagy polietilén infúziós tartály

vagy szerelék között.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
4 év

Hígított készítmény
Az 0.9%-os nátrium klorid oldattal elkészített rituximab infúziós oldat 2°C és 8ºC közötti hőmérsékleten 30 napig, illetve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) tárolva 24 órán keresztül fizikailag és kémiailag stabil.
Az 5%-os D-glükóz oldattal elkészített rituximab infúziós oldat 2°C és 8ºC közötti hőmérsékleten tárolva 24, illetve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) tárolva 12 órán keresztül fizikailag és kémiailag stabil.
Az elkészített infúziós oldatot mikrobiológiai szempontból nézve azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha az oldat készítése validált és ellenőrzötten aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

Agyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Ritemvia 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Butil-gumidugóval ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, mely 100 mg rituximabot tartalmaz 10 mL-ben. Egy csomagolási egységben 2 injekciós üveg van.

Ritemvia 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Butil-gumidugóval ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, mely 500 mg rituximabot tartalmaz 50 mL-ben. Egy csomagolási egységben 1 injekciós üveg van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Ritemvia steril, tartósítószer mentes, pirogén mentes oldat, egyszerhasználatos injekciós üvegben található.

A szükséges mennyiségű Ritemvia-t aszeptikus körülmények között kell felszívni, majd fel kell hígítani a számított (1-4 mg/mL) koncentrációra egy infúziós tartályban, mely steril, pirogén mentes, injekcióhoz való 9 mg/mL (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, vagy 5%-os D-glükóz vizes oldatot tartalmaz. Az oldat összekeverése céljából néhányszor óvatosan fel kell fordítani a tartályt, hogy a habzást elkerüljék. Gondoskodni kell az elkészített oldat sterilitásának biztosításáról. Minthogy a gyógyszer nem tartalmaz semmiféle baktérium-ellenes tartósítószert vagy bakteriosztatikus anyagot, aszeptikus körülmények között kell dolgozni. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Ritemvia 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
EU/1/17/1207/002

Ritemvia 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
EU/1/17/1207/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. július 13.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

CELLTRION Inc. (Plant II, CLT2),
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Koreai Köztársaság

CELLTRION Inc. (Plant I, CLT1),
23 Academy-ro
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Koreai Köztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Nem onkológiai javallatok:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következőket kell biztosítani minden orvos számára, aki várhatóan Ritemvia-t rendel:
Alkalmazási előírás
Tájékoztató orvosok részére
Tájékoztató betegek részére
Beteg figyelmeztető kártya

A Ritemvia „Tájékoztató orvosok részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:
- Figyelmeztetés az adagolás alatti szoros felügyelet szükségességéről egy olyan környezetben, ahol az újraélesztés lehetőségei is azonnal elérhetők
- Figyelmeztetés a Ritemvia-kezelés megkezdése előtti ellenőrzés szükségességéről: fertőzésekre, immunszuppresszióra, megelőző- vagy fennálló, az immunrendszert befolyásoló gyógyszeres kezelésre és a nemrégiben adagolt vagy tervezett védőoltásra vonatkozóan
- Figyelmeztetés a betegek a Ritemvia-kezelés alatti és utáni fertőzésekre, különösen a PML-re vonatkozó ellenőrzésének szükségességéről
- Részletes információ a PML kockázatáról, annak időbeni diagnózisáról és a PML diagnosztizálásához szükséges megfelelő vizsgálatokról
- Figyelmeztetés a betegek tájékoztatásának szükségességéről a fertőzések és a PML kockázatára vonatkozóan, beleértve azokat a tünetek is, amelyek észlelésekor azonnal orvoshoz kell fordulniuk
- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy a betegek minden infúzió alkalmával kapjanak Beteg figyelmeztető kártyát

A Ritemvia „Tájékoztató betegek részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:
- Részletes információ a fertőzések és a PML kockázatáról
- Információ a fertőzések okozta panaszokról és tünetekről, különösen a PML-ről és annak szükségességéről, hogy azonnal kezelőorvosukhoz kell fordulniuk, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik
- Figyelmeztetés annak fontosságáról, hogy társukkal vagy gondviselőjükkel megosszák ezt az információt
- Információ a Beteg figyelmeztető kártyáról

A Ritemvia „Beteg figyelmeztető kártya” nem onkológiai indikációkban a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:
- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy a kártyát mindig magukkal kell vinniük és meg kell mutatniuk minden kezelést végző egészségügyi szakembernek
- Figyelmeztetés a fertőzések és PML kockázatára, valamint azok tüneteire
- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy betegeknek kezelőorvosukhoz kell fordulniuk, ha tünetek jelentkeznek

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

<u>Onkológiai javallatok:</u>
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következőket kell biztosítani minden orvos számára, aki várhatóan Ritemvia-t rendel:

Alkalmazási előírás
„Tájékoztató orvosok részére”

A Ritemvia „Tájékoztató orvosok részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:
- Tájékoztatás arról, hogy a nem megfelelő alkalmazási módból eredő hibák elkerülése érdekében a készítményt csak intravénásan szabad alkalmazni.

A „Tájékoztató orvosok részére” és a „Tájékoztató betegek részére” dokumentumok tartalmát azok kiküldése előtt jóvá kell hagyatni a nemzeti hatósággal, és a „Beteg figyelmeztető kártyát” mellékelni kell a belső csomagolás részeként.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritemvia 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg rituximab injekciós üvegenként.
10 mg rituximab milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, trinátrium-citrát-dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.
Ez a készítmény nátriumot tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
100 mg / 10 mL
2 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1207/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ritemvia 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Rituximab
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

(10 mg/mL)
100 mg / 10 mL

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritemvia 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg rituximab injekciós üvegenként.
10 mg rituximab milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, trinátrium-citrát-dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.
Ez a készítmény nátriumot tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
500 mg / 50 mL
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1207/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ritemvia 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Rituximab
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

(10 mg/mL)
500 mg / 50 mL

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEG FIGYELMEZTETŐ KÁRTYA SZÖVEGE NEM ONKOLÓGIAI INDIKÁCÓKBAN KEZELT BETEGEK RÉSZÉRE

Ritemvia (Rituximab) Beteg figyelmeztető kártya nem onkológiai betegségekben szenvedő betegek részére

Miért kaptam ezt a kártyát?

Ez a gyógyszer fogékonyabbá teheti Önt a fertőzésekkel szemben. Ez a figyelmeztető kártya ismerteti Önnel, hogy

- Mit kell tudnia mielőtt Ritemvia-kezelésben részesül.
- Melyek a fertőzés jelei.
- Mit kell tennie, ha úgy gondolja, hogy fertőzése van.

A kártya tartalmazza még a hátoldalon az Ön nevét, valamint kezelőorvosa nevét és telefonszámát.

Mit kell tennem ezzel a kártyával?

- Tartsa mindig magánál ezt a kártyát - például a levéltárcájában vagy pénztárcájában.
- Mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, egészségügyi szakembernek vagy fogorvosnak is, aki az Ön kezelésében részt vesz - ne csak a Ritemvia-t felíró szakorvosnak.

Tartsa meg ezt a kártyát az utolsó Ritemvia adag beadását követő 2 éven keresztül. Ennek az az oka, hogy a mellékhatások néhány hónappal a kezelés után is kialakulhatnak.

Mikor nem kaphatok Ritemvia-t?

Nem kaphat Ritemvia-kezelést, ha Önnek aktív fertőzése vagy súlyos immunrendszeri betegsége van.

Mondja el kezelőorvosának vagy az egészségügyi szakembernek, ha jelenleg az immunrendszerét befolyásoló gyógyszereket, így pl. kemoterápiát kap, vagy a közelmúltban ilyen kezelésben részesült.

Melyek a fertőzés jelei?

Figyelje a következő, fertőzésre utaló jeleket:

- láz vagy tartósan fennálló köhögés
- fogyás
- fájdalom anélkül, hogy megsérült volna

Milyen további információkat kell még tudnom?

Nagyon ritkán néhány Ritemvia-val kezelt betegnél súlyos fertőzés alakult ki az agyban, amit „progresszív multifokális leukoenkefalopátiának” (PML) neveznek, és amely halálos kimenetelű volt.

- A PML tünetei:
  - zavartság, emlékezetvesztés, gondolkodási zavar
  - egyensúlyzavar vagy a járásban vagy a beszédben jelentkező zavar
  - a test egyik oldalán fellépő gyengeség vagy erőcsökkenés
  - látászavar vagy látásvesztés

Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha Ön ezek közül bármelyiket észleli. Azt is el kell mondania, hogy Ritemvia-kezelésben részesül.

Hol találok további információt?

További információért olvassa el a Ritemvia betegtájékoztatóját.

A kezelés időpontjának kezdete és elérhetőségek:

A legutolsó infúzió dátuma: _____

Az első infúzió dátuma:_____

Beteg neve: _____

Kezelőorvos neve:_____

Kezelőorvos elérhetősége: ____ _____

Kérjük, figyeljen arra, hogy az Ön által szedett egyéb gyógyszerek listáját mindig vigye magával minden orvosi vizsgálatra.

Amennyiben a kártyával kapcsolatban bármilyen kérdése merül fel, forduljon kezelőorvosához vagy az egészségügyi szakemberhez.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

• általános rossz közérzet vagy kedvetlenség **Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha ezek közül bármelyiket észleli.** **Azt is el kell mondania, hogy Ritemvia-kezelésben részesül.**	

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ritemvia 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ritemvia 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
rituximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ritemvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ritemvia alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Ritemvia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ritemvia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ritemvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Ritemvia?
A Ritemvia hatóanyagként rituximabot tartalmaz. Ez egy fehérje fajta, amit monoklonális antitestnek hívnak. A B-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek felszínéhez kötődik. Amikor a rituximab e sejt felszínéhez kötődik, az a sejt pusztulását okozza.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Ritemvia-t?
A Ritemvia több különböző betegség kezelésére alkalmazható felnőtteknél és gyermekeknél. Kezelőorvosa a következő betegségek kezelésére írhatja fel Önnek a Ritemvia-t:

a) Non-Hodgkin-limfóma
Ez a nyirokrendszer betegsége (a nyirokrendszer az immunrendszer része), amely egy bizonyos fehérvérsejt típust, a B-limfocitákat érinti.
Felnőtteknél a Ritemvia önálló kezelésként vagy más gyógyszerekkel, ún. „kemoterápiával” együtt adható.
A Ritemvia a kezdeti kezelés befejezése után 2 évig tartó folyamatos kezelésre is alkalmazható azoknál a felnőtt betegeknél, akik reagáltak a kezelésre.
Gyermekek és serdülők esetében a Ritemvia úgynevezett kemoterápiával kombinációban adják.

b) Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz
A Ritemvia-t a granulomatózus poliangiitisz (régebben Wegener granulómatózisnak hívták) és mikroszkópos poliangiitisz kezelésére alkalmazzák kortikoszteroidokkal együtt adagolva felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.
A granulomatózus poliangiitisz és a mikroszkópos poliangiitisz az érgyulladás két formája, amely elsősorban a tüdőt és a veséket érinti, de más szerveket is érinthet. A B-limfociták szerepet játszanak

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

ennek az állapotnak a kialakulásában.

c) Pemfigusz vulgárisz
A Ritemvia-t közepesen súlyos vagy súlyos pemfigusz vulgáriszban szenvedő betegek kezelésére alkalmazzák. A pemfigusz vulgárisz egy autoimmun betegség, amely a bőrön, a száj, az orr, a torok és a nemi szervek nyálkahártyáján fájdalmas hólyagok kialakulásához vezet.

2. Tudnivalók a Ritemvia alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Ritemvia-t:
- ha allergiás a rituximabra, más rituximabhoz hasonló fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha jelenleg aktív, súlyos fertőzése van
- ha immunrendszere legyengült
- ha aktív, súlyos szívelégtelensége vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegsége van, és granulomatózus poliangiitiszben, mikroszkópos poliangiitiszben vagy pemfigusz vulgáriszban szenved.

Ne alkalmazza a Ritemvia-t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a Ritemvia-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Ritemvia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladása (hepatitisz) van vagy volt régebben. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B fertőzésük, a betegség újra felléphet, mely nagyon ritkán halálos kimenetelű is lehet. Ezért azokat a betegeket, akiknek volt már hepatitisz B fertőzésük, a kezelőorvos gondosan ellenőrzi, hogy észlelhetők-e a hepatitisz B aktív tünetei.
- ha valaha szívbetegsége (pl. angina, szívritmuszavar vagy szívelégtelenség) vagy korábban légzési problémája volt.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt Ön megkapja a Ritemvia-t. Lehetséges, hogy speciális ellátást fog kapni kezelőorvosától a Ritemvia kezelés alatt.

Ha granulomatózus poliangiitiszben, mikroszkópos poliangiitiszben vagy pemfigusz vulgáriszban szenved, szintén közölje kezelőorvosával
- ha azt gondolja, hogy fertőzése lehet, még akkor is, ha enyhe, mint egy megfázás. A fertőzések elleni védelemben azok a sejtek vesznek részt, melyekre a Ritemvia hatást fejt ki, ezért várnia kell, amíg a fertőzés elmúlik, és csak utána kaphat Ritemvia-kezelést. Kérjük, azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban sok fertőzésen esett át, vagy jelenleg súlyos fertőzésekben szenved.
- ha azt gondolja, hogy a közeljövőben védőoltásra lehet szüksége, beleértve a külföldi utazások esetén szükséges védőoltásokat is. Néhány védőoltást nem lehet a Ritemvia-val egyidejűleg vagy a Ritemvia beadást követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a Ritemvia-kezelés előtt.

Gyermekek és serdülők
Non-Hodgkin limfóma
A Ritemvia non-Hodgkin limfómában, ezen belül CD20 pozitív, diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL), Burkitt-limfómában (BL)/Burkitt-leukémiában (érett B-sejtes akut leukémia) (BAL) vagy Burkitt-szerű limfómában (BLL) szenvedő, 6 hónapos és idősebb gyermekek és serdülők kezelésére alkalmazható.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb.

Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz
A Ritemvia granulomatózus poliangiitisz (régebben Wegener-granulómatózisnak hívták) vagy mikroszkópos poliangiitisz kezelésére alkalmazható 2 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Más betegségekben szenvedő gyermekeknél és fiataloknál a Ritemvia alkalmazásával kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb.

Egyéb gyógyszerek és a Ritemvia
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövény tartalmú gyógyszereket. Ez azért nagyon fontos, mert a Ritemvia befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Továbbá más gyógyszerek befolyásolhatják a Ritemvia hatását.

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,
- ha magas vérnyomás kezelésére gyógyszert szed. Lehet, hogy kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy 12 órával a Ritemvia beadása előtt ne vegye be ezeket az egyéb gyógyszereket. Néhány betegnél a vérnyomás csökken a Ritemvia beadása alatt.
- ha valaha olyan gyógyszereket, így pl. kemoterápiát vagy a szervezet védekezőképességét csökkentő szereket kapott, amelyek befolyásolják az Ön immunrendszerét.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a Ritemvia-t.

Terhesség és szoptatás
El kell mondania kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha gyermeket tervez. Erre azért van szükség, mert a Ritemvia átjut a méhlepényen, és emiatt hatással lehet a magzatra.
Ha képes teherbe esni, Önnek és partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Ritemvia kezelés alatt és még 12 hónapig a kezelés befejezése után.
Ne szoptasson addig, amíg Önt Ritemvia-val kezelik. Továbbá ne szoptasson az utolsó Ritemvia-kezelés után még 12 hónapig. Ez azért van, mert a Ritemvia bejuthat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem ismert, hogy a Ritemvia befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Ritemvia nátriumot tartalmaz
Ez a gyógyszer 52,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 10 mL-es injekciós üvegenként és 263, 2 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 50 mL-es injekciós üvegenként, ami megfelel a felnőttek számára maximálisan ajánlott napi nátriumbevitel 2,6%-ának (10 mL-es injekciós üvegnél) és 13,2%-ának (50 mL-es injekciós üvegnél).

3. Hogyan adják be a Ritemvia-t?

Hogyan adják be a Ritemvia-t?
A Ritemvia-t olyan orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni, akinek van tapasztalata ennek a kezelésnek az alkalmazásával. A gyógyszer beadása alatt szoros megfigyelés alatt fogják tartani Önt a lehetséges mellékhatások miatt.
A Ritemvia-t mindig cseppinfúzió formájában adják be (intravénás infúzió).

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A Ritemvia beadása előtt alkalmazott gyógyszerek
A Ritemvia beadása előtt más gyógyszereket is fog kapni (premedikáció), hogy megelőzzék vagy csökkentsék a Ritemvia lehetséges mellékhatásait.

Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?

a) Non-Hodgkin-limfóma kezelése
- *Ha csak Ritemvia-val kezelik*
  Hetente fog Ritemvia-t kapni, összesen 4 alkalommal. Lehetséges, hogy ismételt Ritemvia kúrákat kap.
- *Ha kemoterápiával együtt kap Ritemvia-t*
  A Ritemvia-t a kemoterápiával egy napon fogja megkapni. Ezt általában 3 hetente, összesen 8-szor alkalmazzák.
- Ha Ön reagál a kezelésre, akkor lehet, hogy a Ritemvia-t fenntartó kezelésként két vagy háromhavonta fogja kapni két éven keresztül. Ezen kezelőorvosa változtathat, attól függően, hogy Ön hogyan reagál a gyógyszerre.
- Ha Ön még nincs 18 éves, akkor kemoterápiával együtt fog Ritemvia-t kapni. Legfeljebb 6 alkalommal kap Ritemvia-t 3,5–5,5 hónap leforgása alatt.

b) A granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz kezelése
A Ritemvia kezelési kúra négy külön infúzióból áll, amelyek hetente kerülnek beadásra. A Ritemvia-kezelés megkezdése előtt általában intravénás kortikoszteroidokat is adagolnak. Kezelőorvosa bármikor rendelhet Önnek szájon át bevehető kortikoszteroidokat, hogy betegségét kezelje.
Amennyiben Ön legalább 18 éves és jól reagál a kezelésre, a Ritemvia-t fenntartó kezelésként tovább kaphatja. Ezt 2 külön infúzióban fogják beadni, 2 hét különbséggel, majd 6 havonta 1 infúziót alkalmaznak legalább 2 éven keresztül. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy tovább folytatja Önnél a Ritemvia-kezelést (legfeljebb 5 évig), attól függően, hogy Ön hogy reagál a gyógyszerre.

c) A pemfigusz vulgárisz kezelése
Egy kezelési kúra két külön infúzióból áll, melyeket 2 hét különbséggel alkalmaznak. Amennyiben Ön jól reagál a kezelésre, a Ritemvia-t fenntartó kezelésként tovább kaphatja. Ezt 1 évvel és 18 hónappal az első kezelés után fogják beadni Önnek, majd ezután szükség szerint 6 havonta, de kezelőorvosa változtathat ezen, attól függően, hogy Ön hogy reagál a gyógyszerre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy mérsékelt, de néhány súlyos lehet és kezelést igényel. Ezek közül néhány reakció ritkán halálos kimenetelű volt.

Infúziós reakciók
Az első infúzió beadása során vagy utána 24 órán belül láz, hidegrázás és reszketés jelentkezhet. Kevésbé gyakran, néhány beteg esetében fájdalom az infúzió beadásának helyén, a bőr felhólyagosodása, viszketés, hányinger, fáradtság, fejfájás, légszomj, vérnyomásemelkedés, zihálás, torokfájás, nyelv- vagy torokduzzanat, orrfolyás vagy orr-viszketés, hányás, kipirulás, szapora szívverés, szívroham vagy alacsony vérlemezkeszám fordulhat elő. Ha már korábban szívbetegsége vagy anginája volt, ezek a panaszok rosszabbodhatnak. **Azonnal szóljon az infúziót beadó személynek,** ha ön vagy gyermeke ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, mivel szükséges

lehet az infúzió beadásának lassítása vagy leállítása. Kiegészítő kezelésként lehet, hogy egy antihisztamint (allergia ellenes gyógyszert) vagy paracetamolt (fájdalom- és lázcsillapítót) kell kapnia. Amikor tünetei megszűnnek vagy enyhülnek, az infúzió beadása folytatható. A tünetek gyakorisága a második infúzió során csökken. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Ritemvia kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

Fertőzések
Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakban felsorolt fertőzésre utaló tünetek valamelyikét észleli saját magánál vagy gyermekénél:

- láz, köhögés, torokfájás, vizelet ürítésekor égő érzés vagy gyengének érzi magát vagy rossz a közérzete
- emlékezetvesztés, gondolkodási zavar, járászavar vagy látásvesztés – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés jelei lehetnek, amely halálos kimenetelű volt (progresszív multifokális leukoenkefalopátia vagy PML).

A Ritemvia-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést.
Ez leggyakrabban megfázás, de tüdőgyulladás vagy húgyúti fertőzés is előfordult. Ezek az „Egyéb mellékhatások” között vannak felsorolva.

Ha Önt granulomatózus poliangiitisz, mikroszkópos poliangiitisz vagy pemfigusz vulgárisz miatt kezelik, ezeket az információkat megtalálja a Beteg figyelmeztető kártyán is, melyet kezelőorvosától kapott. Fontos, hogy őrizze meg ezt a figyelmeztető kártyát, és mutassa meg társának vagy gondviselőjének.

Bőrreakciók
Nagyon ritkán a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép jelentkezhet, ami életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveknél vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhet**. Mondja el azonnal kezelőorvosának, ha e tünetek bármelyike fellép Önnél.**

Egyéb mellékhatások
a) Ha ön vagy gyermeke non-Hodgkin-limfóma miatt áll kezelés alatt

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bakteriális vagy vírusos fertőzések, hörghurut
- alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy láz nélkül, vagy alacsony vérlemezkeszám a vérben
- hányinger
- kopasz foltok a fejbőrön, hidegrázás, fejfájás
- csökkent immunitás – bizonyos ellenanyagok, az „immunglobulinok” (IgG) szintjének csökkenése a vérben, amelyek segítenek a fertőzésekkel szembeni védekezésben.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérmérgezés (szepszis), tüdőgyulladás, övsömör, nátha, hörgőgyulladás, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, melléküreggyulladás, hepatitisz B
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám
- allergiás reakció (túlérzékenység)
- magas vércukorszint, testtömegcsökkenés, duzzanat az arcon és a testen, emelkedett „laktát-dehidrogenáz (LDH)” enzimszint a vérben, alacsony kalciumszint a vérben
- szokatlan érzések a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, szúró, égő érzés, borzongás érzés a bőrön, tapintásérzés csökkenése
- nyugtalanság, elalvási nehézségek
- az arc vagy a bőr egyéb területeinek kipirulása a vérerek kitágulása miatt
- szédülés, szorongás
- fokozott könnytermelés, könnycsatorna eltérés, gyulladt szem (kötőhártya gyulladás)
- fülcsengés, fülfájás
- szívbetegségek (szívroham, szívritmuszavar, szabálytalan vagy kórosan szapora

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

szívverés)
- magas vagy alacsony vérnyomás, felállást követően kialakuló vérnyomáscsökkenés
- a légutakban lévő izmok összehúzódása, amely sípoló légzést okoz (hörgőszűkület), a tüdő, a torok vagy az orrmelléküregek gyulladása vagy irritációja, légszomj, orrfolyás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a torok és a száj irritációja vagy kifekélyesedése, nyelési nehézség, székrekedés, emésztési zavarok
- táplálkozási zavarok, csökkent táplálkozás miatt fogyás
- csalánkiütés, fokozott izzadás, éjszakai izzadás
- izomrendellenességek – pl. feszes izmok, ízületi vagy izomfájdalom, hát- és nyakfájás
- általános rossz közérzet vagy nyugtalanság, fáradtság érzet, remegés, influenza tünetei
- többszervi elégtelenség.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- véralvadási zavarok, a vörösvértestek csökkent termelése és a vörösvértestek fokozott pusztulása (aplasztikus hemolitikus anémia), nyirokcsomó duzzanat vagy megnagyobbodás
- rossz hangulat és a szokásos tevékenységek iránti érdektelenség vagy kedvetlenség, idegesség
- az ízérzés zavara – pl. megváltozik az ételek íze
- szívbetegség – pl. lassú szívverés, mellkasi fájdalom (angina)
- asztma, kevés oxigén jut el a szervekhez
- haspuffadás.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- egyes ellenanyagok (az ún. immunglobulinok - IgM) szintjének átmeneti emelkedése a vérben, a pusztuló ráksejtek lebomlása okozta kémiai eltérések a vérben
- idegkárosodás a karokon és lábakon, az arc bénulása (paralízis)
- szívelégtelenség
- a vérerek gyulladása, beleértve azokat is, melyek bőrtüneteket okoznak
- légzési elégtelenség
- a bélfal károsodás (kilyukadása)
- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveknél vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhet
- veseelégtelenség
- súlyos látásvesztés.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- a fehérvérsejtek számának később bekövetkező csökkenése
- a vérlemezkék számának csökkenése közvetlenül az infúzió után, amely megszűnhet, de ritkán halálos kimenetelű is lehet
- hallásvesztés, egyéb érzékek kiesése.

Non-Hodgkin-limfómában szenvedő gyermekek és serdülők:
Általánosságban a non-Hodgkin-limfómában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket a non-Hodgkin-limfómában szenvedő felnőtteknél tapasztaltak. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: egy bizonyos típusú fehérvérsejt (neutrofilek) alacsony szintjével összefüggő láz, a száj belső felületén kialakuló gyulladás vagy fekély, valamint allergiás reakciók (túlérzékenység).

b) Ha Ön vagy gyermeke a granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz miatt áll kezelés alatt

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- fertőzések, például mellkasi fertőzések, húgyúti fertőzések (vizeletürítéskor jelentkező fájdalom), megfázás és herpesz fertőzések

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- allergiás reakciók, amelyek leginkább az infúzió alatt jelentkeznek, de 24 órával az infúzió beadását követően is előfordulhatnak
- hasmenés
- köhögés vagy légszomj
- orrvérzés
- emelkedett vérnyomás
- ízületi- vagy hátfájdalom
- izomrángás vagy remegés
- szédülés
- remegés (reszketés, gyakran a kézen)
- alvás zavar (álmatlanság)
- a kezek vagy bokák duzzanata.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- emésztési zavar
- székrekedés
- bőrkiütések, mint akne vagy pattanások
- a bőr kipirulása vagy bőrpír
- láz
- orrdugulás vagy orrfolyás
- izomfájdalom vagy izommerevség
- izomfájdalom, vagy kéz- vagy lábfájdalom
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- alacsony vérlemezkeszám
- a kálium szintjének emelkedése a vérben
- a szívritmus változása, vagy a normálisnál gyorsabb szívdobogás.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveken vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhet
- egy korábbi hepatitisz B fertőzés újbóli megjelenése.

Granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő gyermekek és serdülők
Általánosságban a granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonló típusúak voltak a granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő felnőtteknél tapasztaltakhoz. A leggyakrabban észlelt mellékhatások a fertőzések, allergiás reakciók és a rossz közérzet (hányinger) voltak.

c) A pemfigusz vulgárisz kezelése
Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- allergiás reakciók, amelyek leginkább az infúzió alatt jelentkeznek, de legfeljebb 24 órával az infúzió beadását követően is előfordulhatnak
- fejfájás
- fertőzések, például mellkasi fertőzés
- hosszú ideig fennálló depresszió
- hajhullás

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- fertőzések, például nátha, herpesz fertőzések, szemfertőzés, szájpenész és húgyúti fertőzések (fájdalmas vizeletürítés)
- kedélybetegségek, például ingerlékenység és depresszió
- bőrbetegségek, például viszketés, csalánkiütés és jóindulatú csomók
- fáradtságérzés vagy szédülés
- láz

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- ízületi fájdalom vagy hátfájás
- hasi fájdalom
- izomfájdalom
- a normálisnál gyorsabb szívverés

A Ritemvia befolyásolhatja a kezelőorvosa által kért laboratóriumi vizsgálatok eredményét is.
Ha a Ritemvia-t más gyógyszerekkel kombinálva kapja, az észlelt mellékhatások közül néhányat a többi szer is okozhatja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ritemvia-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ritemvia?
- A Ritemvia hatóanyaga a rituximab. A 10 mL-es injekciós üveg 100 mg rituximabot tartalmaz (10mg/mL). Az 50 mL-es injekciós üveg 500 mg rituximabot tartalmaz (10 mg/mL).
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, trinátrium-citrát-dihidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Ritemvia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ritemvia tiszta, színtelen oldat, infúziókészítés céljára szolgáló koncentrátum üvegből készült injekciós üvegben.
10 mL-es üveg: 2 db injekciós üvegdobozonként.
50 mL-es üveg: 1 db injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Mundipharma BV
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България
EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

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

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

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

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

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

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

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

Ireland
Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg
Mundipharma BV
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

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

Malta
Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

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

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

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

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

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

România
Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

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

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Suomi/Finland
Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom
NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt