

**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

Rituzena 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként.

A koncentrátum 10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

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.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rituzena felnőtteknél javasolt a következő indikációkban:

#### Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

A Rituzena előzetesen nem kezelt, III-IV. stádiumú, follicularis lymphomában szenvedő betegek kezelésére javallott, kemoterápiával kombinálva.

A Rituzena monoterápia III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens vagy kemoterápia után másodszor, vagy többször recidiváló follicularis lymphoma kezelésére javallott.

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

#### Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

A Rituzena kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegek kezelésére javallt. A hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre olyan betegek esetén, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel, köztük Rituzena-val kezelték, vagy olyan betegeknél, akik az előzőleg adott Rituzena és kemoterápia kombinációjára nem reagáltak.

A további információkat lásd az 5.1 pontban.

### Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

Rituzena glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív polyangiitis granulomatosában (Wegener granulomatosis) (GPA) és mikroszkópikus polyangiitisben (MPA) szenvedő felnőtt betegeknek a remisszió elérésére.

#### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

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

Non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben szenvedő betegek esetén, amennyiben a Rituzena-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával, mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt.

Polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegek esetén az első Rituzena 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 Rituzena infúzió kerül beadásra). Ezt követően a Rituzena-kezelés alatt és után prednizon adagolása szükséges szájon át, naponta 1 mg/kg adagban (amely nem adhatja meg a 80 mg/nap adagot, és a klinikai szükségességtől függően amint lehet, csökkentendő).

### Adagolás

#### Non-Hodgkin lymphoma

##### *Follicularis non-Hodgkin lymphoma*

##### Kombinációs kezelés

A Rituzena javasolt adagja kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek indukciós kezelésére 375 mg/testfelszín m<sup>2</sup> ciklusonként, legfeljebb 8 cikluson keresztül.

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

##### Monoterápia

- Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A felnőtt, III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy kemoterápia után másodszor vagy többször recidiváló follicularis lymphomában szenvedő betegeknek indukciós kezelésként alkalmazott Rituzena monoterápia ajánlott dózisa 375 mg/testfelszín m<sup>2</sup>, intravénás infúzióban adva, hetente egyszer, négy egymást követő hétig.

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

##### *Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma*

A Rituzena-t CHOP kemoterápiával kell kombinálni. Az ajánlott dózis 375 mg/testfelszín m<sup>2</sup>, minden kemoterápiás ciklus 1. napján a CHOP glükokortikoid komponensének intravénás infúziója után, 8 cikluson keresztül. A Rituzena biztonságossága és hatásossága nem bizonyított más kemoterápiás

kombinációban diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma esetén.

#### Dózismódosítás a kezelés alatt

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

#### Chronicus lymphocytás leukaemia

A tumor-lízis szindróma kockázatának csökkentése érdekében a CLL-ben szenvedő betegeknél megfelelő hidratációval és a kezelés megkezdése előtt 48 órával adott húgysavképződést gátló készítményekkel végzett profilaxis ajánlott. Azoknál a CLL-ben szenvedő betegeknél, akiknél a lymphocytaszám  $25 \times 10^9/l$ -nél nagyobb, az akut infúziós reakció és/vagy citokin-felszabadulási szindróma mértékének és súlyosságának csökkentése érdekében röviddel a Rituzena infúzió előtt 100 mg intravénás prednizon/prednizolon alkalmazása ajánlott.

A Rituzena javasolt adagja kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter betegek esetén  $375 \text{ mg/testfelszín m}^2$  az első kezelési ciklus 0. napján, majd ezután  $500 \text{ mg/testfelszín m}^2$  minden következő ciklus 1. napján beadva, összesen 6 cikluson keresztül. A kemoterápiát a Rituzena infúzió után kell alkalmazni.

#### Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

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

A Rituzena javasolt adagja polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis remissziós kezelésének indukciója esetén  $375 \text{ mg/testfelszín m}^2$  intravénás infúzióként adagolva, hetente egyszer, négy héten keresztül (összesen négy infúzió).

Rituzena-kezelés alatt és után Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) profilaxis ajánlott azoknak a betegeknek, akik polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitisben szenvednek, amennyiben ez szükséges.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

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

##### *Gyermekek és serdülők*

A Rituzena biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Az elkészített Rituzena 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 citokin felszabadulási 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

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

### **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 és mikroszkópikus polyangiitis 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**

A biológiai gyógyszerek jobb nyomonkövethetőségének érdekében az alkalmazott készítmény márkanevét és gyártási tétel számát egyértelműen regisztrálni kell (vagy fel kell tüntetni) a beteg dokumentációjában.

#### Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A rituximabbal kezelt rheumatoid arthritises, valamint polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben 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 PML potenciálisan magasabb kockázatáról.

Nagyon ritka esetekben halálos kimenetelű PML-t jelentettek a rituximab alkalmazása után. A betegeknek 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 döntenie, 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 klinikailag indokolt.

Kétséges esetekben további vizsgálatok, így MRI-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 infúziós reakciók fordulhatnak elő. Ezek citokinek és/vagy más kémiai mediátorok felszabadulásával függhetnek össze. Lehetséges, hogy a citokin felszabadulási szindrómát klinikailag nem lehet megkülönböztetni az akut túlérzékenységi reakcióktól.

A reakciók ezen csoportjának – amelybe beletartozik a citokin felszabadulási szindróma, a tumorlízis szindróma, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakciók – leírása az alábbiakban szerepel.

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 citokin felszabadulási szindrómára jellemző a súlyos dyspnoe, melyet gyakran bronchospasmus és hypoxia kísér, ezen kívül előfordul még láz, hidegrázás, borzongás, urticaria és angiooedema. 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 citokin felszabadulási 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 betegeknél ritkán jelentkező ismételt súlyos citokin felszabadulási 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 citokin felszabadulási szindróma kockázata,

kizárólag a legnagyobb óvatossággal szabad 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  $25 \times 10^9/l$ .

A rituximabbal kezelt betegek 77 %-ánál figyeltek meg valamilyen, az infúzió által kiváltott mellékhatást (beleértve a citokin felszabadulási 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 citokin felszabadulási szindrómát, mint súlyos reakciót.

Fehérjék intravénás alkalmazása során anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő. A citokin felszabadulási szindrómával ellentétben a valódi túlérzékenységi reakciók tipikusan néhány perccel 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 citokin felszabadulási szindróma klinikai tüneteihez (lásd fent). Túlérzékenységi reakciókat ritkábban közöltek, mint citokin felszabadulásnak tulajdonítható reakciókat.

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

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

#### *Szívbetegségek*

Angina pectoris, arrythmiák, 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 myelosuppressív, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil száma  $< 15 \times 10^9/l$  és/vagy a vérlemezke száma  $< 75 \times 10^9/l$ , minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoporton. A rituximabot 21 olyan betegnek adták, akik autológ 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 rituximab-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a neutrofil- és a vérlemezkeszámot.

#### *Fertőzések*

A rituximab-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 oportunist 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 hepatitiszt 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 szerológiai 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 kórokozót 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 betegeket hasonlítottak össze kezeletlen, egészséges kontrollokkal, és alacsonyabb válaszarányt tapasztaltak náluk tetanus antigén emlékeztető oltás (16 % szemben a 81 %-kal) és Keyhole Lipid Haemocyanin (KLH) neoantigén (4 % szemben a 76 %-kal, amikor az antitest-titer kétszeresenél 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 toxikus epidermalis necrolysis (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.

#### Rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

##### *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. Egy fájdalom-/lázcsillapító gyógyszert és egy antihisztamint tartalmazó premedikációt minden rituximab infúzió előtt be kell adni. Rheumatoid arthritis esetén minden rituximab infúzió előtt glükokortikoidokkal való premedikációt is alkalmazni kell az infúziós reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére (lásd 4.2 és 4.8 pont).

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 reakciók,



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 a rituximab infúzió sebességét vagy megszakították az infúzió adását, és lázcsillapítót, antihisztamint, illetve esetenként oxigént, intravénás sót vagy bronchusgátolókat és szükség esetén glükokortikoidokat 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/órától 50 mg/óra) 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 vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásának felfüggesztése 12 órával a rituximab infúzió előtt.

A polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknél jelentkező infúziós reakciók hasonlóak voltak a klinikai vizsgálatokban a rheumathoid arthritisben szenvedő betegeknél tapasztaltakhoz (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 opportunisták fertőzések, lásd 4.3 pont) szenvedő vagy súlyosan legyengült immunrendszerű betegeknél (pl. olyan betegeknél, akiknél a CD4 vagy CD8 szint nagyon alacsony). Az orvosnak körültekintően kell mérlegelnie, ha a rituximabot olyan betegeknél akarja adni, akik kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzés van, vagy olyan alapbetegségben szenvednek, mely további, súlyos fertőzések kialakulását eredményezheti, pl. hypogammaglobulinaemia (lásd 4.8 pont). A rituximab-kezelés megkezdése előtt az immunoglobulin-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 ismételtén 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, halálos kimenetelű eseteket is beleértve, jelentették a rituximab-kezelésben részesülő rheumatoid arthritisben, polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben 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 megszűnése után 6 hónapig, valamint fertőzés jeleinek vagy tüneteinek esetén (lásd 4.8 pont).

### *Bőrreakciók*

Súlyos bőrreakciókat, mint toxicus epidermalis necrolysis (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 a rituximab-kezelés előtt az aktuális immunizálási előírásokat kell követni. 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 depleció idején nem ajánlott.

A rituximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozót 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 polisaccharid vakcina (43 % szemben a 82 %-kal, legalább kétféle pneumococcus szerotípus antitest) és K-LH 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, egy éves, rheumatoid arthritisben alkalmazott ismételt rituximab-kezelések után szerzett tapasztalatok szerint a *S. pneumoniae*, influenza, mumps, rubeola, varicella és tetanus toxoidai szemben pozitív antitest-titerrel rendelkező betegek aránya általában hasonló volt a vizsgálat megkezdésekor észlelt arányokkal.

### *Együttes/szekvenciális kezelés rheumatoid arthritisben más DMARD-okkal*

A rituximab együttes alkalmazása nem javasolt a rheumatoid arthritis indikáció és adagolás fejezetekben ismertetett szerekon 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 immunmodulátor gyógyszerek 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.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a rituximab lehetséges gyógyszerkölsönhatásaira 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 vagy humán anti-kiméra antitest (HAMA/HACA) 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 immunoglobulinok átjutnak a placentáris barrieren. Rituximab-kezelésben részesülő anyák újszülötteinek B-sejt szintjét klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Nincsenek megfelelő és jól kontrollált, terhes nőknél 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 rituximabnak 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

##### A biztonságossági profil összefoglalása (non-Hodgkin lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia)

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 gyógyszer 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 fertőzések 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 gyógyszer mellékhatások a következők:

- infúzióval kapcsolatos mellékhatások (beleértve a citopenia felszabadulási illetve tumor lízis szindrómát is) lásd 4.4 pont.
- fertőzések lásd 4.4 pont.
- cardiovascularis események lásd 4.4 pont.

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

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

**1. 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**

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, +bronchitis	szeepszis, +tüdőgyulladás, +lázás fertőzés, +herpes zoster, +légtúti fertőzés, gombafertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, +akut bronchitis, +sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		súlyos vírusfertőzés <sup>2</sup> Pneumocystis jirovecii	PML	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	neutropenia, leukopenia, +lázás neutropenia, thrombocytopenia,	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulációs zavarok, anaemia aplastica, haemolyticus anaemia, lymphadenopathia		a szérum IgM-szint átmeneti növekedése <sup>3</sup>	későbbi neutropenia <sup>3</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	infúzióval kapcsolatos reakciók, angioedema	túlérzékenység		anaphylaxia	torlós szindróma, citokin felszabadulási szindróma <sup>4</sup> , szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut reverzibilis thrombocytopenia <sup>4</sup>
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		hyperglykaemia, testtömeg csökkenés, perifériás oedema, arcoedema, LDH emelkedés, hypocalcaemia				
<b>Pszichiátriai kórképek</b>			depresszió, idegesség			
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		paresthesia, hypaesthesia, agitáció, álmatlanság, vasodilatatio, szédülés, szorongás	dysgeusia		perifériás neuropathia, arcidegbénulás <sup>5</sup>	cranialis neuropathia, egyéb érzéskiesések <sup>5</sup>
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		könnytermelés zavara, conjunctivitis			súlyos látásvesztés <sup>5</sup>	
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetek</b>		tinnitus, fülfájás				hallásvesztés <sup>4</sup>
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		+myocardialis infarctus <sup>4</sup> és <sup>6</sup> , arrhythmia, +pitvarfibrilláció, tachycardia, +szívbetegség	+balkamra elégtelenség, +supraventricularis tachycardia, +ventricularis tachycardia, +angina, +myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardialis betegségek <sup>4</sup> és <sup>6</sup>	szívégtelenség <sup>4</sup> és <sup>6</sup>	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclastic us vasculitis	
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		bronchospasmus <sup>4</sup> , légzőrendszeri betegség, mellkasi fájdalom, dyspnoe, fokozott köhögés, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, tüdőbetegség, hypoxia	interstitialis tüdőbetegség <sup>7</sup>	légzési elégtelenség <sup>4</sup>	tüdő infiltráció
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	émelygés	hányás, diarrhoea, hasi fájdalom, dysphagia, stomatitis, székrekedés, dyspepsia, anorexia, torok irritáció	haspuffadás		emésztőrendszeri perforáció <sup>7</sup>	
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	pruritus, bőrküítés, +alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, +bőrbetegség			súlyos bullösus bőrreakciók, Stevens-Johnson-szindróma toxicus epidermalis necrolysis <sup>7</sup> (Lyell-szindróma) <sup>7</sup>	
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>					veseelégtelenség <sup>4</sup>	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	láz, hidegrázás, asthenia, fejfájás	umorfájdalom, kipirulás, elesettség, megfázásra jellemző tünetek, +fáradtság, +hidegrázás, +több szervre kiterjedő elégtelenség <sup>4</sup>	fájdalom az infúzió helyén			
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	csökkent IgG-szint					

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.

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

<sup>2</sup> lásd alább a fertőzések fejezetét is

<sup>3</sup> lásd alább a hematológiai mellékhatások fejezetét is

<sup>4</sup> lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciók fejezetét is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek.

<sup>5</sup> a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a rituximab-kezelés befejezése után legfeljebb néhány hónappal fordultak elő.

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

<sup>7</sup> 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.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

Az infúziós reakciókra 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/bőrkürtés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, pruritus, fájdalom, tachycardia, hypertensio, hypotensio, dyspnoe, dyspepsia, asthenia és a tumor lízis szindróma tünetei voltak. Súlyos infúziós reakciók (így bronchospasmus, hypotensio) az esetek legfeljebb 12 %-ában fordultak elő. Ezekon 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, citokin felszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget, légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. A súlyos infúziós reakciók incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során és a nyolcadik rituximabot tartalmazó kezelési ciklusig 1 % alá csökkent.

### *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 rituximabmal 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  $1 \times 10^9/l$  alatt marad az utolsó adagot követő 24. és 42. nap között) vagy később alakult ki (meghatározása a neutrophilszám  $1 \times 10^9/l$  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 aritmia 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 hasonlóan bizonyult a rituximabbal kezelt betegeknél és az obszervációs csoportban. Súlyos nemkívánatos eseményeként 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 arrhythmriák, mint a tachycardia és pitvarbetegség/fibrilláció incidenciája nagyobb volt az R-CHOP-csoportban (14 beteg, 6,9 %), mint a CHOP-csoportban (3 beteg, 1,5 %). Ezen arrhythmriák 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 %).

#### *Légzőrendszer*

Interstitialis 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 tényezővel 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, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai megtaláltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunuszuppresszív 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).

Kiszámú 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 necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

### *Betegszubpopulációk - rituximab monoterápia*

Idősek (≥ 65 éves):

Az észlelt különböző fokú gyógyszer mellékhatások 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 tumor tömegű 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).

### *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.

#### A biztonságossági profil összefoglalása (rheumatoid arthritis)

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 gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $> 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) 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 incidenciója 25 % 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 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.

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

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzések	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B reaktivációja
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		neutropenia <sup>1</sup>		késői neutropenia <sup>2</sup>	szérumbetegség-szerű reakciók
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<sup>3</sup> infúziós reakciók (hypertensio, hányinger,		<sup>3</sup> infúzióval kapcsolatos reakciók (generalizált		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	kiütés, láz, pruritus, urticaria, torok irritáció, hóhullám, hypotensio, rhinitis, hidegrázás, tachycardia, fáradtság, oropharyngealis fájdalom, perifériás oedema, erythema)		oedema, bronchospasmus, sípoló légzés, laryngeális oedema, angioneurotikus oedema, generalizált pruritus, anaphylaxia, anaphylaxiás reakció)		
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		hypercholesterinaemia			
<b>Pszichiátriai kórképek</b>		depresszió, szorongás			
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	fejfájás	paraesthesia, migrén, szédülés, ischias			
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>				angina pectoris, pitvarfibrilláció szívelégtelenség, myocardialis infarctus	pitvarlebegés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		dyspepsia, hasmenés, gastrooesophagealis reflux, szájfekély, felhasi fájdalom			
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		alopecia			toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma), Stevens-Johnson-szindróma <sup>5</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		arthralgia / izomfájdalom, osteoarthritis, bursitis			
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	csökkent IgM szintek <sup>4</sup>	csökkent IgG szintek <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Gyakorlati kategória klinikai vizsgálatok részeként végzett rutin laboratóriumi vizsgálatok laboratóriumi értékeiből származik.

<sup>2</sup> Gyakorlati kategória a post-marketing adatokból származik.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Magába foglalja a rutin laboratóriumi vizsgálatok részeként gyűjtött megfigyeléseket

<sup>5</sup> Magába foglalja a halálos kimenetelű eseteket

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *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.

#### *Infúziós reakciók*

A rituximab alkalmazása során a klinikai vizsgálatokban előforduló leggyakoribb mellékhatások az infúziós reakciók (IRR, infusion-related reaction) voltak. 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 halálestet sem. A CTC 3-as fokozatú események, ill. a kezelés megszakításához vezető IRR-ek aránya az egymást követő kezelési ciklusok során csökkent. Az infúziós reakciók 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 betegeknek 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 infúziós reakciót. Azok a betegek kizárásra kerültek a vizsgálatból, akik korábbi kezelésük során súlyos infúziós reakció szerepelt bármilyen rheumatoid arthritisre alkalmazott biológiai terápiával kapcsolatban. Az infúziós reakciók gyakorisága, típusa és súlyossága megegyező volt a korábban megfigyelttel. Súlyos infúziós 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 nagyrészt 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 pneumóniát) 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.

Az olyan, non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegeknek, 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 betegeknek is jelentették (lásd 4.4 pont).

#### *Cardiovascularis mellékhatások*

Súlyos cardialis mellékhatások előfordulási aránya 1,3/100 betegév volt a rituximabbal kezelt betegeknek, míg a placebóval kezelt betegeknek 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, hipertensióval 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, hipertensio, 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 placebo-kontrollos szakaszaiban a rituximabbal kezelt betegek 0,94 %-ánál (13/1382) és a placebóval kezelt 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 necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindróma 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).

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

### A biztonságossági profil összefoglalása (polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis)

Egy polyangiitis granulomatosára és mikroszkópikus polyangiitisre vonatkozó klinikai vizsgálatban 99 beteg részesült rituximab kezelésben (375 mg/m<sup>2</sup> hetente egyszer, négy héten át) és glükokortikoid kezelésben (lásd 5.1 pont).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázatban felsorolt összes mellékhatás a rituximabbal kezelt csoportban jelentkező nemkívánatos esemény volt, amelyek előfordulási gyakorisága  $\geq 5\%$ .

**3. táblázat. A rituximabbal kezelt betegeknél  $\geq 5\%$  gyakorisággal és a komparátor csoportéénál nagyobb gyakorisággal előforduló gyógyszer mellékhatások 6 hónapnál, a pivotális vizsgálatban**

Szervrendszer	Rituximab
Mellékhatás	(n = 99)
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Hánygúti fertőzés	7 %
Bronchitis	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasopharyngitis	5 %
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Thrombocytopenia	7 %
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Citokin felszabadulási szindróma	5 %
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Hyperkalaemia	5 %
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Álmatlanság	14 %

Szervrendszer	Rituximab
Mellékhatás	(n = 99)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Szédülés	10 %
Remegés	10 %
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Hypertonia	12 %
Kipirulás	5 %
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Köhögés	12 %
Dyspnoe	11 %
Orrvérzés	11 %
Orrdugulás	6 %
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Diarrhoea	18 %
Dyspepsia	6 %
Székrekedés	5 %
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Akne	7 %
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Izomgörcsök	18 %
Arthralgia	15 %
Hátfájdalom	10 %
Izomgyengeség	5 %
Musculoskeletalis fájdalom	5 %
Végtagfájdalom	5 %
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Perifériás ödéma	16 %
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Csökkent haemoglobin	6 %

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Infúziós reakciók*

A polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópikus polyangiitis (MPA) klinikai vizsgálatban infúziós reakcióként (IRR) volt definiálva minden olyan nemkívánatos esemény, amely az infúzió beadását követően 24 óra belül jelentkezik, és a vizsgálok a biztonsági populációban infúziós reakciónak tartották. Kilencvenkilenc beteget kezeltek rituximabbal, és azok 12 %-ánál 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 glükokortikoidokkal kombinációban történt, amely csökkentheti ezen események kialakulásának gyakoriságát és súlyosságát.

##### *Fertőzések*

A rituximab-kezelésben részesült 99 beteg között 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 nagyrészt 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.

##### *Rosszindulatú elváltozások*

A GPA és MPA klinikai vizsgálatában 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 előzőleg ANCA- asszociált vasculitisben szenvedő betegeknél jelentették.

#### *Cardiovascularis mellékhatások*

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), illetve reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Az általa okozott panaszok és tünetek lehetnek látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képpalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

#### *Hepatitis B reaktiváció*

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

#### *Hypogammaglobulinaemia*

A rituximabbal kezelt polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegek körében hypogammaglobulinaemiát (az IgA, IgG vagy IgM alacsonyabb, mint a normálérték alsó határa) figyeltek meg. Egy aktív-kontrollos, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, non-inferioritási 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. Alacsony IgA, IgG vagy IgM szintekkel rendelkező betegeknél az összes fertőzés vagy a súlyos fertőzés aránya nem növekedett.

#### *Neutropenia*

A rituximabbal kezelt, polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegek körében végzett aktív-kontrollos, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, non-inferioritási 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 több rituximab kezelési ciklus neutropenia kifejlődésére gyakorolt hatását a polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknél klinikai vizsgálatokban nem vizsgálják.

#### *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*

Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

#### 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.

## **4.9 Túlادagolás**

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<sup>2</sup>) volt, egy CLL-ben szenvedő betegnek 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 influenza-szerű 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 Rituzena 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 sejt belsejébe, és nem válik le a sejtfelületről. 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 Fc $\gamma$  receptor közvetít a granulocyták, macrophagok és NK sejtek felületén. A B lymphocyták felületén lévő CD20 antigénhez kötődő rituximab apoptosist révén szintén sejthalált indukál.

A perifériás B-sejtszám a normális alá csökkent az első rituximab adag beadása után. Hematológiai malignus betegségeknél 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). Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknél két, heti 375 mg/m<sup>2</sup>-es adag rituximab infúzió után a perifériás B-sejtek száma < 10 sejt/ $\mu$ l-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 számának visszatérését mutatta, > 10 sejt/ $\mu$ l értékkel, ami a 18. hónapra tovább növekedett, 87 %-ra.

Klinikai tapasztalatok non-Hodgkin lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában

#### Follicularis lymphoma

##### *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<sup>2</sup> adagban rituximab intravénás infúziót,



hetente egyszer 4 egymást követő hétig. A teljes válaszarány (ORR, overall response rate) a kezelni szándékozott (ITT, intent-to-treat) populációban 48 % volt (CI<sub>95%</sub> 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 alcsoporthoz tartozó szöveti típusú betegeken, mint az IWF A szubtypusú betegeken (58 % vs. 12 %), és magasabb volt azoknál 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: szöveti típus, bcl-2 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> rituximab intravénás infúziót hetente egyszer négy hétig. Az ORR 36 % (CI<sub>95%</sub> 21 % - 51 %; CR 6 %, 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 kúra után, újra kaptak 375 mg/m<sup>2</sup> 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 kezelték ismételt ebben a vizsgálatban. A vizsgált 60 ismételt kezelés esetében az ORR 38 % volt (CI<sub>95%</sub> 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<sup>2</sup>, vinkrisztin 1,4 mg/m<sup>2</sup>, legfeljebb 2 mg az 1. napon és prednisonon 40 mg/m<sup>2</sup>/nap az 1.-5. napig) vagy a 375 mg/m<sup>2</sup> rituximabot CVP-vel kombináltan kapó csoportba (R-CVP). A rituximabot minden kezelési ciklus 1. napján adták. Összesen 321 beteget kezelték (162 R-CVP, 159 CVP) és vizsgálták 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 hatástalanáig 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- $\alpha$ ) szintén jelentős javulást mutattak a válasz-arány, az idő-függő paraméterek és a teljes túlélés tekintetében. A négy vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása a 4. táblázatban található.

**4. 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

#### Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma

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<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkrisztin 1,4 mg/m<sup>2</sup> (legfeljebb 2 mg az első napon) és prednisonon 40 mg/m<sup>2</sup>/nap az 1-5 napon) 3 hetente nyolc cikluson keresztül, vagy rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> plusz CHOP (R-CHOP) kezelést. A Rituzena-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,  $\beta_2$  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-egeg antitest képződést (HAMA). 356 beteg közül 1,1 % (4 beteg) volt humán anti-kiméra antitest (HACA) 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<sup>2</sup>, ciklofoszfamid 250 mg/m<sup>2</sup>, 1-3. napokon) vagy rituximab és FC kombinációs kezelésre (R-FC). A rituximabot 375 mg/m<sup>2</sup> adagban alkalmazták az első ciklus során a kemoterápiát megelőző napon, és 500 mg/m<sup>2</sup> 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 hatáso sságot összesen 810 beteg (403 R-FC, 407 FC) esetében vizsgálták az első vonalbeli kezelésnél (5a. és 5b. táblázat) és 552 beteg esetében (276 R-FC, 276 FC) a relapszusos/refrakter vizsgálatban (6. 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) (5a. 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-1 stádium) (5b. táblázat).

**5a. 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**

Hatáso ssági 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)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR arány	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	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 chí-négyszet 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

**5b. táblázat Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése  
Progressziómentes túlélés relatív házárdok a Binet stádium szerint (kezelni  
szándékozott populáció, ITT) – 48,1 hónapos medián megfigyelési idő**

Progressziómentes túlélés (PFS)	Betegek száma	Relatív házárd	p-érték
---------------------------------	---------------	----------------	---------

	FC	R-FC	(95 % CI)	(Wald teszt, nem korrigált)
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: Konfidencia intervallum

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.

**6. 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 chí-négyzet próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el n.a.: nem értelmezhető

\*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz). PF-t elért betegekre vonatkozik

\*\* : csak a CR-t elért betegekre vonatkozik

Más, támogató jellegű vizsgálatok adatai, ahol a rituximabot más kemoterápiákkal való kombinációkban alkalmazták (péld. CHOP, FCM, PC, PCM, bendamuszin és kladribin) előzetesen nem kezelt és/vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél, szintén magas összesített válaszarányt mutattak, valamint magasabb progressziómentes túlélési arányokat, bár mérsékelt 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**

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál follicularis lymphomában és CLL-ben. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk.

**Klinikai tapasztalatok polyangiitis granulomatosában (Wegener granulomatosis) és mikroszkópikus polyangiitisben**

Összesen 197, 15 évnél idősebb, súlyos, aktív polyangiitis granulomatosában (75 %) és mikroszkópikus polyangiitisben (24 %) szenvedő beteget választottak be és kezeltek egy aktív komparátoros, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, multicentrikus, non-inferioritási vizsgálatban.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták: orális ciklofoszfamidot kaptak naponta (2 mg/kg/nap) 3-6 hónapig keresztül, vagy rituximab-kezelésben részesültek (375 mg/m<sup>2</sup>) 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: definíció szerint, a Wegener granulomatosisra vontakozó Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS/WG) alapján 0-s érték és glükokortikoid 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 (7. táblázat).

A hatásosságot vizsgálták az újonnan diagnosztizált betegek és a visszaeső betegek esetén (8. táblázat).

**7. táblázat Azon betegek százalékos aránya, akik teljes remissziót értek el 6 hónapban (Kezelni szándékozott populáció – ITT population\*)**

	Rituximab (n = 99)	Ciklofoszfamid (n = 98)	Kezelési különbség (rituximab- ciklofoszfamid)
Arány	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % <sup>b</sup> CI (-3,2 %, 24,3 %) <sup>a</sup>

- CI = konfidencia intervallum

- \* A legrosszabb eset imputálása

<sup>a</sup> Az egyenértékűség (non-inferior) igazolásra került, mert az alsó határérték (-3,2 %) magasabb volt mint az előre meghatározott egyenértékűségi határsáv (-20 %).

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

**8. táblázat Teljes remisszió a 6. hónapban, betegség státuszonként**

	Rituximab	Ciklofoszfamid	Különbség (95 %-os CI)
Összes beteg	n = 99	n = 98	
Újonnan diagnosztizált	n = 48	n = 48	
Visszaeső	n = 51	n = 50	
<b>Teljes remisszió</b>			
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 a 12. hónapra, és a betegek 39 %-a ért el teljes remissziót a 18. hónapra. A ciklofoszfamiddal kezelt betegek (a teljes remisszió fenntartása érdekében utólag azatioprinnal kezelték) 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 relapszust észleltek a rituximab-csoportban, míg 4 relapszust a ciklofoszfamid-csoportban.

#### *Ismételt kezelés rituximabbal*

A vizsgálók megítélése alapján, 15 olyan beteg kapott egy második rituximab kezelési ciklust, a betegség-aktivitás relapszusának kezelésére, akinél ez az első rituximab-kezelést követő 6. és 18.

hónap között alakult ki. A jelen vizsgálatból származó korlátozott mennyiségű adat kizárja, hogy a polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknek bármilyen következtetés levonható legyen a további rituximab kúrák alkalmazásának hatásosságára vonatkozóan.

A folytatólagos immunszuppresszív terápia különösen megfelelő lehet azoknál a betegeknek, akinek fennáll a relapszus kockázata (vagyis a polyangiitis granulomatosában szenvedő olyan betegnél, akinek már korábban történt relapszus, és az olyan betegeknek, akiknél a vizsgálatkor a B-limfociták száma a PR3-ANCA-val együtt ismét visszaállt a kiindulási értékre). Amikor rituximabbal elérték a remissziót, megfontolható a folytatólagos immunszuppresszív terápia a relapszus elkerülése céljából. A rituximab hatásossága és biztonságossága fenntartó kezelésben nem bizonyított.

#### *Laboratóriumi vizsgálatok*

A összes (99) rituximabbal kezelt beteg közül 23 (23 %) mutatott pozitív HACA (Human Anti-Chimeric Antibody) vizsgálati eredményt a 18. hónapban. A szűréskor a 99, rituximabbal kezelt beteg közül egy sem mutatott pozitív HACA tesztet. A HACA képződés klinikai relevanciája a rituximabbal kezelt betegek körében még nem tisztázott.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Non-Hodgkin lymphoma

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<sup>2</sup> között voltak), a típusos populációs becsült érték a rituximab nem specifikus clearance-re (CL<sub>1</sub>) vonatkozóan 0,4 l/nap, a specifikus clearance-re (CL<sub>2</sub>) vonatkozóan - melyet valószínűleg a B sejtek vagy a tumor terhelés befolyásolhat -0,59 l/nap, és a megoszlási térfogat centrális kompartmentjére (V<sub>1</sub>) vonatkozóan 2,7 l. 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<sub>2</sub> variabilitásához, 161 olyan beteg adatai alapján, akiket 375 mg/m<sup>2</sup> adaggal, intravénás infúzióban kezeltek 4 hétig hetente egyszer. A nagyobb CD19-pozitív sejtszámmal vagy tumor léziókkal rendelkező betegek CL<sub>2</sub> értéke magasabb volt. Azonban a CL<sub>2</sub> inter-individuális variabilitásának jó része megmaradt a CD19-pozitív sejtszámmal és a tumor lézió méretével történő korrekció után is. A V<sub>1</sub> a testfelszíntől és a CHOP terápiától függően változott. A V<sub>1</sub> ilyen variabilitása (27,1 % és 19,0 %), melyhez hozzájárult a testfelszín nagysága (1,53-2,32 m<sup>2</sup>) és az egyidejű CHOP terápia is, viszonylag kicsi volt. A kor, a nem és a WHO teljesítmény státusz 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<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> 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<sup>2</sup> adagban, intravénás infúzióban alkalmazták hetente egyszer, a kátoommal 37 NHL-ben szenvedő betegnél, az átlag C<sub>max</sub> 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<sup>2</sup> adagot 6 infúzióban adva 6 ciklus CHOP kemoterápiával kombinálva, hasonló volt az önmagában adott rituximab profiljához.

### Chronicus lymphocytás leukaemia

A rituximabot intravénás infúzióban alkalmazták 375 mg/m<sup>2</sup> adagban az első ciklus során, amit 500 mg/m<sup>2</sup> -re emeltek, és 5 cikluson át ebben a dózisban adták, fludarabinnal és ciklofoszfammal

kombinálva CLL-ben szenvedő betegek esetében. Az átlag  $C_{max}$  (N = 15) 408  $\mu\text{g/ml}$  volt (tartomány 97-764  $\mu\text{g/ml}$ ) az ötödik 500  $\text{mg/m}^2$ -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 májbetegségeken 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 farmakokinetikája mindegyik vizsgálatban a dózissal lineárisan változott. Az első infúzió után a szérumban rituximab átlagos  $C_{max}$ -értéke a 2 x 500 mg-os adagnál 157-171  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 298-341  $\mu\text{g/ml}$  volt. A második infúzió után az átlagos  $C_{max}$ -érték a 2 x 500 mg-os adagnál 183-198  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 355-404  $\mu\text{g/ml}$  volt. Az átlagos terminális felezési idő 2 x 500 mg-os adagnál 15-16 nap, a 2 x 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 szérumban rituximab átlagos  $C_{max}$ -értéke a 2 x 500 mg-os adagnál 170-175  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 317-370  $\mu\text{g/ml}$  volt. A második infúzió után az átlagos  $C_{max}$ -érték a 2 x 500 mg-os adagnál 207  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 377-386  $\mu\text{g/ml}$  volt. Az átlagos terminális felezési idő a második kezelési ciklus második infúziója után a 2 x 500 mg-os adagnál 19 nap, a 2 x 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 x 1000 mg rituximab intravénásan, 2 hetes intervallummal adva), a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak, az átlagos maximális szérumban koncentráció 369  $\mu\text{g/ml}$  és az átlagos terminális felezési idő 19,2 nap volt.

### Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

A 97. polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő beteggel végzett farmakokinetikai analízis alapján azoknál, akik 375  $\text{mg/m}^2$  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. Ezeknél betegeknél a rituximab farmakokinetikai paraméterei a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyeltekhez hasonlóak.

### **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 reprodukív szervekre gyakorolt negatív hatást.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Trinátrium-citrát-dihidrát  
poliszorbát 80  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a rituximab és a poli(vinil-klorid) vagy polietilén infúziós tartály vagy szerelék között.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg  
3 év

#### Hígított készítmény

Az elkészített rituximab infúziós oldat 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 24, illetve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) tárolva 12 órán keresztül fizikailag és kémiaiilag 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 ellenőrzött 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.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Butil-gumidugóval ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, mely 100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml-ben. Egy csomagolási egységben 2 injekciós üveg van.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény**



## **kezelésével kapcsolatos információk**

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

A szükséges mennyiségű Rituzena-t aseptikus 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 tartósítószerrel vagy bakteriosztatikus anyagot, aseptikus 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 gyógyszerre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1206/002

### **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.

▼ 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

Rituzena 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként.

A koncentrátum 10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

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.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rituzena felnőtteknél javasolt a következő indikációkban:

#### Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

A Rituzena előzetesen nem kezelt, III-IV. stádiumú, follicularis lymphomában szenvedő betegek kezelésére javallott, kemoterápiával kombinálva.

A Rituzena monoterápia III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens vagy kemoterápia után másodszor, vagy többször recidiváló follicularis lymphoma kezelésére javallott.

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

#### Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

A Rituzena kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegek kezelésére javallt. A hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre olyan betegek esetén, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel, köztük Rituzena-val kezelték, vagy olyan betegeknél, akik az előzőleg adott Rituzena és kemoterápia kombinációjára nem reagáltak.

A további információkat lásd az 5.1 pontban.

### Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

Rituzena glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív polyangiitis granulomatosában (Wegener granulomatosis) (GPA) és mikroszkópikus polyangiitisben (MPA) szenvedő felnőtt betegeknek a remisszió elérésére.

#### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

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

Non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben szenvedő betegek esetén, amennyiben a Rituzena-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával, mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt.

Polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegek esetén az első Rituzena 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 Rituzena infúzió kerül beadásra). Ezt követően a Rituzena-kezelés alatt és után prednizon adagolása szükséges szájon át, naponta 1 mg/kg adagban (amely nem adhatja meg a 80 mg/nap adagot, és a klinikai szükségességtől függően amint lehet, csökkentendő).

### Adagolás

#### Non-Hodgkin lymphoma

##### *Follicularis non-Hodgkin lymphoma*

##### Kombinációs kezelés

A Rituzena javasolt adagja kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek indukciós kezelésére 375 mg/testfelszín m<sup>2</sup> ciklusonként, legfeljebb 8 cikluson keresztül.

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

##### Monoterápia

- Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A felnőtt, III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy kemoterápia után másodszor vagy többször recidiváló follicularis lymphomában szenvedő betegeknek indukciós kezelésként alkalmazott Rituzena monoterápia ajánlott dózisa 375 mg/testfelszín m<sup>2</sup>, intravénás infúzióban adva, hetente egyszer, négy egymást követő hétig.

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

##### *Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma*

A Rituzena-t CHOP kemoterápiával kell kombinálni. Az ajánlott dózis 375 mg/testfelszín m<sup>2</sup>, minden kemoterápiás ciklus 1. napján a CHOP glükokortikoid komponensének intravénás infúziója után, 8 cikluson keresztül. A Rituzena biztonságossága és hatásossága nem bizonyított más kemoterápiás

kombinációban diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma esetén.

#### Dózismódosítás a kezelés alatt

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

#### Chronicus lymphocytás leukaemia

A tumor-lízis szindróma kockázatának csökkentése érdekében a CLL-ben szenvedő betegeknél megfelelő hidratációval és a kezelés megkezdése előtt 48 órával adott húgysavképződést gátló készítményekkel végzett profilaxis ajánlott. Azoknál a CLL-ben szenvedő betegeknél, akiknél a lymphocytaszám  $25 \times 10^9/l$ -nél nagyobb, az akut infúziós reakció és/vagy citokin-felszabadulási szindróma mértékének és súlyosságának csökkentése érdekében röviddel a Rituzena infúzió előtt 100 mg intravénás prednizon/prednizolon alkalmazása ajánlott.

A Rituzena javasolt adagja kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter betegek esetén  $375 \text{ mg/testfelszín m}^2$  az első kezelési ciklus 0. napján, majd ezután  $500 \text{ mg/testfelszín m}^2$  minden következő ciklus 1. napján beadva, összesen 6 cikluson keresztül. A kemoterápiát a Rituzena infúzió után kell alkalmazni.

#### Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

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

A Rituzena javasolt adagja polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis remissziós kezelésének indukciója esetén  $375 \text{ mg/testfelszín m}^2$  intravénás infúzióként adagolva, hetente egyszer, négy héten keresztül (összesen négy infúzió).

Rituzena-kezelés alatt és után Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) profilaxis ajánlott azoknak a betegeknek, akik polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitisben szenvednek, amennyiben ez szükséges.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

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

##### *Gyermekek és serdülők*

A Rituzena biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Az elkészített Rituzena 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 citokin felszabadulási 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

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

### **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 és mikroszkópikus polyangiitis 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**

A biológiai gyógyszerek jobb nyomonkövethetőségének érdekében az alkalmazott készítmény márkanevét és gyártási tétel számát egyértelműen regisztrálni kell (vagy fel kell tüntetni) a beteg dokumentációjában.

#### Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A rituximabbal kezelt rheumatoid arthritises, valamint polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben 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 PML potenciálisan magasabb kockázatáról.

Nagyon ritka esetekben halálos kimenetelű PML-t jelentettek a rituximab alkalmazása után. A betegeknek 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 döntenie, 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 klinikailag indokolt.

Kétséges esetekben további vizsgálatok, így MRI-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 infúziós reakciók fordulhatnak elő. Ezek citokinek és/vagy más kémiai mediátorok felszabadulásával függhetnek össze. Lehetséges, hogy a citokin felszabadulási szindrómát klinikailag nem lehet megkülönböztetni az akut túlérzékenységi reakcióktól.

A reakciók ezen csoportjának – amelybe beletartozik a citokin felszabadulási szindróma, a tumorlízis szindróma, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakciók – leírása az alábbiakban szerepel.

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 citokin felszabadulási szindrómára jellemző a súlyos dyspnoe, melyet gyakran bronchospasmus és hypoxia kísér, ezen kívül előfordul még láz, hidegrázás, borzongás, urticaria és angiooedema. Ez a szindróma együtt járhat a tumor lízis szindróma néhány jellemző tünetével, mint pl. hyperuricaemia, 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 citokin felszabadulási 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 betegeknél ritkán jelentkező ismételt súlyos citokin felszabadulási 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 citokin felszabadulási szindróma kockázata,

kizárólag a legnagyobb óvatossággal szabad kezelni. Ezeket a betegeket az első infúzió teljes időtartama során nagyon gondos megfigyelés alatt kell tartani. Ilyen betegek esetében megfontolandó az első infúzióhoz 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  $25 \times 10^9/l$ .

A rituximabmal kezelt betegek 77 %-ánál figyeltek meg valamilyen, az infúzió által kiváltott mellékhatást (beleértve a citokin felszabadulási 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 citokin felszabadulási szindrómát, mint súlyos reakciót.

Fehérjék intravénás alkalmazása során anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő. A citokin felszabadulási 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 citokin felszabadulási szindróma klinikai tüneteivel (lásd fent). Túlérzékenységi reakciókat ritkábban közöltek, mint citokin felszabadulásnak tulajdonítható reakciókat.

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

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

#### *Szívbetegségek*

Angina pectoris, arrythmiák, 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 myelosuppressív, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil száma  $< 15 \times 10^9/l$  és/vagy a vérlemezke száma  $< 75 \times 10^9/l$ , minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoporton. A rituximabot 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 rituximab-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a neutrofil- és a vérlemezkeszámot.

#### *Fertőzések*

A rituximab-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 opportunist 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 hepatitiszt 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 szerológiai 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 betegeket hasonlítottak össze kezeletlen, egészséges kontrollokkal, és alacsonyabb válaszarányt tapasztaltak náluk tetanus antigén emlékeztető oltás (16 % szemben a 81 %-kal) és Keyhole Lipid Haemocyanin (KLH) neoantigén (4 % szemben a 76 %-kal, amikor az antitest-titer kétszeresenél 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 toxikus epidermalis necrolysis (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.

#### Rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

##### *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. Egy fájdalom-/lázcsillapító gyógyszert és egy antihisztamint tartalmazó premedikációt minden rituximab infúzió előtt be kell adni. Rheumatoid arthritis esetén minden rituximab infúzió előtt glükokortikoidokkal való premedikációt is alkalmazni kell az infúziós reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére (lásd 4.2 és 4.8 pont).

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 reakciók,



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 a rituximab infúzió sebességét vagy megszakították az infúzió adását, és lázcsillapítót, antihisztamint, illetve esetenként oxigént, intravénás sót vagy bronchusgátolókat és szükség esetén glükokortikoidokat 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/órától 50 mg/óra) 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 vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásának felfüggesztése 12 órával a rituximab infúzió előtt.

A polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknél jelentkező infúziós reakciók hasonlóak voltak a klinikai vizsgálatokban a rheumathoid arthritisben szenvedő betegeknél tapasztaltakhoz (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 opportunisták fertőzések, lásd 4.3 pont) szenvedő vagy súlyosan legyengült immunrendszerű betegeknél (pl. olyan betegeknél, akiknél a CD4 vagy CD8 szint nagyon alacsony). Az orvosnak körültekintően kell mérlegelnie, ha a rituximabot olyan betegeknél akarja adni, akik kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzés van, vagy olyan alapbetegségben szenvednek, mely 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 ismételtén 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, halálos kimenetelű eseteket is beleértve, jelentették a rituximab-kezelésben részesülő rheumatoid arthritisben, polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben 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 megszűnése után 6 hónapig, valamint fertőzés jeleinek vagy tüneteinek esetén (lásd 4.8 pont).

### *Bőrreakciók*

Súlyos bőrreakciókat, mint toxicus epidermalis necrolysis (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 a rituximab-kezelés előtt az aktuális immunizálási előírásokat kell követni. 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 depleció 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, egy éves, rheumatoid arthritisben alkalmazott ismételt rituximab-kezelések után szerzett tapasztalatok szerint a *S. pneumoniae*, influenza, mumps, rubeola, varicella és tetanus toxoidai szemben pozitív antitest-titerrel rendelkező betegek aránya általában hasonló volt a vizsgálat megkezdésekor észlelt arányokkal.

### *Együttes/szekvenciális kezelés rheumatoid arthritisben más DMARD-okkal*

A rituximab együttes alkalmazása nem javasolt a rheumatoid arthritis indikáció és adagolás fejezetekben ismertetett szerekon 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 immunmodulátor gyógyszerek 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.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a rituximab lehetséges gyógyszerkölsönhatásaira 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 vagy humán anti-kiméra antitest (HAMA/HACA) 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 immunoglobulinok átjutnak a placentáris barrieren. Rituximab-kezelésben részesülő anyák újszülötteinek B-sejt szintjét klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Nincsenek megfelelő és jól kontrollált, terhes nőknél 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 reprodukzív szervekre.

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

A rituximabnak 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

##### A biztonságossági profil összefoglalása (non-Hodgkin lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia)

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 gyógyszer 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 fertőzések 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 gyógyszer mellékhatások a következők:

- infúzióval kapcsolatos mellékhatások (beleértve a citopenia felszabadulási illetve tumor lízis szindrómát is) lásd 4.4 pont.
- fertőzések lásd 4.4 pont.
- cardiovascularis események lásd 4.4 pont.

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

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

**1. 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**

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, +bronchitis	szeepszis, +tüdőgyulladás, +lázás fertőzés, +herpes zoster, +légtúti fertőzés, gombafertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, +akut bronchitis, +sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		súlyos vírusfertőzés <sup>2</sup> Pneumocystis jirovecii	PML	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	neutropenia, leukopenia, +lázás neutropenia, thrombocytopenia,	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulációs zavarok, anaemia aplastica, haemolyticus anaemia, lymphadenopathia		a szérum IgM-szint átmeneti növekedése <sup>3</sup>	későbbi neutropenia <sup>3</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	infúzióval kapcsolatos reakciók, angioedema	túlérzékenység		anaphylaxia	torlós szindróma, citokin felszabadulási szindróma <sup>4</sup> , szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut reverzibilis thrombocytopenia <sup>4</sup>
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		hyperglykaemia, testtömeg csökkenés, perifériás oedema, arcoedema, LDH emelkedés, hypocalcaemia				
<b>Pszichiátriai kórképek</b>			depresszió, idegesség			
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		paresthesia, hypaesthesia, agitáció, álmatlanság, vasodilatatio, szédülés, szorongás	dysgeusia		perifériás neuropathia, arcidegbénulás <sup>5</sup>	cranialis neuropathia, egyéb érzéskiesések <sup>5</sup>
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		könnytermelés zavara, conjunctivitis			súlyos látásvesztés <sup>5</sup>	
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetek</b>		tinnitus, fülfájás				hallásvesztés <sup>4</sup>
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		+myocardialis infarctus <sup>4</sup> és <sup>6</sup> , arrhythmia, +pitvarfibrilláció, tachycardia, +szívbetegség	+balkamra elégtelenség, +supraventricularis tachycardia, +ventricularis tachycardia, +angina, +myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardialis betegségek <sup>4</sup> és <sup>6</sup>	szívégtelenség <sup>4</sup> és <sup>6</sup>	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclastic us vasculitis	
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		bronchospasmus <sup>4</sup> , légzőrendszeri betegség, mellkasi fájdalom, dyspnoe, fokozott köhögés, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, tüdőbetegség, hypoxia	interstitialis tüdőbetegség <sup>7</sup>	légzési elégtelenség <sup>4</sup>	tüdő infiltráció
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	émelygés	hányás, diarrhoea, hasi fájdalom, dysphagia, stomatitis, székrekedés, dyspepsia, anorexia, torok irritáció	haspuffadás		emésztőrendszeri perforáció <sup>7</sup>	
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	pruritus, bőrküítés, +alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, +bőrbetegség			súlyos bullösus bőrreakciók, Stevens-Johnson-szindróma toxicus epidermalis necrolysis <sup>7</sup> (Lyell-szindróma) <sup>7</sup>	
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>					veseelégtelenség <sup>4</sup>	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	láz, hidegrázás, asthenia, fejfájás	umorfájdalom, kipirulás, elesettség, megfázásra jellemző tünetek, +fáradtság, +hidegrázás, +több szervre kiterjedő elégtelenség <sup>4</sup>	fájdalom az infúzió helyén			
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	csökkent IgG-szint					

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.

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

<sup>2</sup> lásd alább a fertőzések fejezetét is

<sup>3</sup> lásd alább a hematológiai mellékhatások fejezetét is

<sup>4</sup> lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciók fejezetét is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek.

<sup>5</sup> a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a rituximab-kezelés befejezése után legfeljebb néhány hónappal fordultak elő.

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

<sup>7</sup> 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.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

Az infúziós reakciókra 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/bőrkötés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, pruritus, fájdalom, tachycardia, hypertensio, hypotensio, dyspnoe, dyspepsia, asthenia és a tumor lízis szindróma tünetei voltak. Súlyos infúziós reakciók (így bronchospasmus, hypotensio) az esetek legfeljebb 12 %-ában fordultak elő. Ezekon 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, citokin felszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget, légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. A súlyos infúziós reakciók incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során és a nyolcadik rituximabot tartalmazó kezelési ciklusig 1 % alá csökkent.

### *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 rituximabmal 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 parazitaferozések 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  $1 \times 10^9/l$  alatt marad az utolsó adagot követő 24. és 42. nap között) vagy később alakult ki (meghatározása a neutrophilszám  $1 \times 10^9/l$  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 aritmia 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 hasonlóan 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 arrhythmriák, mint a tachycardia és pitvarbetegség/fibrilláció incidenciája nagyobb volt az R-CHOP-csoportban (14 beteg, 6,9 %), mint a CHOP-csoportban (3 beteg, 1,5 %). Ezen arrhythmriák 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 %).

#### *Légzőrendszer*

Interstitialis 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 tényezővel 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, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai megtaláltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunuszuppresszív 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 necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

### *Betegszubpopulációk - rituximab monoterápia*

Idősek (≥ 65 éves):

Az észlelt különböző fokú gyógyszer mellékhatások 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 tumor tömegű 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).

### *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.

#### A biztonságossági profil összefoglalása (rheumatoid arthritis)

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 gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $> 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) 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 incidenciója 25 % 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 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.

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

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzések	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B reaktivációja
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		neutropenia <sup>1</sup>		késői neutropenia <sup>2</sup>	szérumbetegség-szerű reakciók
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<sup>3</sup> infúziós reakciók (hypertensio, hányinger,		<sup>3</sup> infúzióval kapcsolatos reakciók (generalizált		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	kiütés, láz, pruritus, urticaria, torok irritáció, hóhullám, hypotensio, rhinitis, hidegrázás, tachycardia, fáradtság, oropharyngealis fájdalom, perifériás oedema, erythema)		oedema, bronchospasmus, sípoló légzés, laryngeális oedema, angioneurotikus oedema, generalizált pruritus, anaphylaxia, anaphylaxiás reakció)		
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		hypercholesterinaemia			
<b>Pszichiátriai kórképek</b>		depresszió, szorongás			
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	fejfájás	paraesthesia, migrén, szédülés, ischias			
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>				angina pectoris, pitvarfibrilláció szívelégtelenség, myocardialis infarctus	pitvarlebegés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		dyspepsia, hasmenés, gastrooesophagealis reflux, szájfekély, felhasi fájdalom			
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		alopecia			toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma), Stevens-Johnson-szindróma <sup>5</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		arthralgia / izomfájdalom, osteoarthritis, bursitis			
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	csökkent IgM szintek <sup>4</sup>	csökkent IgG szintek <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Gyakorlati kategória klinikai vizsgálatok részeként végzett rutin laboratóriumi vizsgálatok laboratóriumi értékeiből származik.

<sup>2</sup> Gyakorlati kategória a post-marketing adatokból származik.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Magába foglalja a rutin laboratóriumi vizsgálatok részeként gyűjtött megfigyeléseket

<sup>5</sup> Magába foglalja a halálos kimenetelű eseteket

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *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.

#### *Infúziós reakciók*

A rituximab alkalmazása során a klinikai vizsgálatokban előforduló leggyakoribb mellékhatások az infúziós reakciók (IRR, infusion-related reaction) voltak. 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 halálestet sem. A CTC 3-as fokozatú események, ill. a kezelés megszakításához vezető IRR-ek aránya az egymást követő kezelési ciklusok során csökkent. Az infúziós reakciók 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 betegeknek 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 infúziós reakciót. Azok a betegek kizárásra kerültek a vizsgálatból, akik komplikációjukban súlyos infúziós reakció szerepelt bármilyen rheumatoid arthritisre alkalmazott biológiai terápiával kapcsolatban. Az infúziós reakciók gyakorisága, típusa és súlyossága megegyező volt a korábban megfigyelttel. Súlyos infúziós 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 nagyrészt 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 pneumóniát) 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.

Az olyan, non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegeknek, 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 betegeknek is jelentették (lásd 4.4 pont).

#### *Cardiovascularis mellékhatások*

Súlyos cardialis mellékhatások előfordulási aránya 1,3/100 betegév volt a rituximabbal kezelt betegeknek, míg a placebóval kezelt betegeknek 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, hipertensióval 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, hipertensio, 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 placebo-kontrollos szakaszaiban a rituximabbal kezelt betegek 0,94 %-ánál (13/1382) és a placebóval kezelt 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 necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindróma 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).

Kiszámú 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 következtében kevesebb gyermekek esetében nem ismertek.

### A biztonságossági profil összefoglalása (polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis)

Egy polyangiitis granulomatosára és mikroszkópikus polyangiitisre vonatkozó klinikai vizsgálatban 99 beteg részesült rituximab kezelésben (375 mg/m<sup>2</sup> hetente egyszer, négy héten át) és glükokortikoid kezelésben (lásd 5.1 pont).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázatban felsorolt összes mellékhatás a rituximabbal kezelt csoportban jelentkező nemkívánatos esemény volt, amelyek előfordulási gyakorisága  $\geq 5\%$ .

**3. táblázat. A rituximabbal kezelt betegeknél  $\geq 5\%$  gyakorisággal és a komparátor csoportéénál nagyobb gyakorisággal előforduló gyógyszer mellékhatások 6 hónapnál, a pivotális vizsgálatban**

Szervrendszer	Rituximab
Mellékhatás	(n = 99)
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Hánygúti fertőzés	7 %
Bronchitis	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasopharyngitis	5 %
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Thrombocytopenia	7 %
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Citokin felszabadulási szindróma	5 %
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Hyperkalaemia	5 %
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Álmatlanság	14 %

Szervrendszer	Rituximab
Mellékhatás	(n = 99)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Szédülés	10 %
Remegés	10 %
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Hypertonia	12 %
Kipirulás	5 %
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Köhögés	12 %
Dyspnoe	11 %
Orrvérzés	11 %
Orrdugulás	6 %
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Diarrhoea	18 %
Dyspepsia	6 %
Székrekedés	5 %
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Akne	7 %
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Izomgörcsök	18 %
Arthralgia	15 %
Hátfájdalom	10 %
Izomgyengeség	5 %
Musculoskeletalis fájdalom	5 %
Végtagfájdalom	5 %
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Perifériás ödéma	16 %
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Csökkent haemoglobin	6 %

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Infúziós reakciók*

A polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópikus polyangiitis (MPA) klinikai vizsgálatban infúziós reakcióként (IRR) volt definiálva minden olyan nemkívánatos esemény, amely az infúzió beadását követően 24 óra belül jelentkezik, és a vizsgálok a biztonsági populációban infúziós reakciónak tartották. Kilencvenkilenc beteget kezeltek rituximabbal, és azok 12 %-ánál 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 glikokortikoidokkal kombinációban történt, amely csökkentheti ezen események kialakulásának gyakoriságát és súlyosságát.

##### *Fertőzések*

A rituximab-kezelésben részesült 99 beteg között 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 nagyrészt 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.

##### *Rosszindulatú elváltozások*

A GPA és MPA klinikai vizsgálatában 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 előzőleg ANCA- asszociált vasculitisben szenvedő betegeknél jelentették.

#### *Cardiovascularis mellékhatások*

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), illetve reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Az általa okozott panaszok és tünetek lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hipertensióval 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, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

#### *Hepatitis B reaktiváció*

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

#### *Hypogammaglobulinaemia*

A rituximabbal kezelt polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegek körében hypogammaglobulinaemiát (az IgA, IgG vagy IgM alacsonyabb, mint a normálérték alsó határa) figyeltek meg. Egy aktív-kontrollos, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, non-inferioritási 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. Alacsony IgA, IgG vagy IgM szintekkel rendelkező betegeknél az összes fertőzés vagy a súlyos fertőzés aránya nem növekedett.

#### *Neutropenia*

A rituximabbal kezelt, polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegek körében végzett aktív-kontrollos, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, non-inferioritási 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 több rituximab kezelési ciklus neutropenia kifejlődésére gyakorolt hatását a polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknél klinikai vizsgálatokban nem vizsgálják.

#### *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*

Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

#### 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.

## **4.9 Túlادagolás**

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<sup>2</sup>) 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 influenza-szerű 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 Rituzena 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 antigen 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 Fc $\gamma$  receptor közvetít a granulocyták, macrophagok és NK sejtek felszínén. A B lymphocyták felületén lévő CD20 antigénhez kötődő rituximab apoptosiss révén szintén sejthalált indukál.

A perifériás B-sejtszám a normális alá csökkent az első rituximab adag beadása után. Hematológiai malignus betegségeknél 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). Polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknél két, heti 375 mg/m<sup>2</sup>-es adag rituximab infúzió után a perifériás B-sejtek száma < 10 sejt/ $\mu$ l-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 számának visszatérését mutatta, > 10 sejt/ $\mu$ l értékkel, ami a 18. hónapra tovább növekedett, 87 %-ra.

Klinikai tapasztalatok non-Hodgkin lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában

#### Follicularis lymphoma

##### *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<sup>2</sup> adagban rituximab intravénás infúziót,



hetente egyszer 4 egymást követő hétig. A teljes válaszarány (ORR, overall response rate) a kezelni szándékozott (ITT, intent-to-treat) populációban 48 % volt (CI<sub>95%</sub> 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 alcsoporthoz tartozó szöveti típusú betegeken, mint az IWF A szubtypusú betegeken (58 % vs. 12 %), és magasabb volt azoknál a betegeken, akik legnagyobb léziója < 5 cm vs. > 7 cm, a legnagyobb átmérőt tekintve (53 % vs. 38 %), és nagyobb volt azoknál a betegeknél akiknek kemoszisztém 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: szöveti típus, bcl-2 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> rituximab intravénás infúziót hetente egyszer négy hétig. Az ORR 36 % (CI<sub>95%</sub> 21 % - 51 %; CR 6 %, 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 kúra után, újra kaptak 375 mg/m<sup>2</sup> 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 kezelték ismételt ebben a vizsgálatban. A vizsgált 60 ismételt kezelés esetében az ORR 38 % volt (CI<sub>95%</sub> 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<sup>2</sup>, vinkrisztin 1,4 mg/m<sup>2</sup>, legfeljebb 2 mg az 1. napon és prednisonon 40 mg/m<sup>2</sup>/nap az 1.-5. napig) vagy a 375 mg/m<sup>2</sup> rituximabot CVP-vel kombináltan kapó csoportba (R-CVP). A rituximabot minden kezelési ciklus 1. napján adták. Összesen 321 beteget kezelték (162 R-CVP, 159 CVP) és vizsgálták 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 hatástalanáig 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- $\alpha$ ) szintén jelentős javulást mutattak a válasz-arány, az idő-függő paraméterek és a teljes túlélés tekintetében. A négy vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása a 4. táblázatban található.

**4. 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

#### Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma

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<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkrisztin 1,4 mg/m<sup>2</sup> (legfeljebb 2 mg az első napon) és prednisonon 40 mg/m<sup>2</sup>/nap az 1-5 napon) 3 hetente nyolc cikluson keresztül, vagy rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> plusz CHOP (R-CHOP) kezelést. A Rituzena-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,  $\beta_2$  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 humán anti-kiméra antitest (HACA) 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<sup>2</sup>, ciklofoszfamid 250 mg/m<sup>2</sup>, 1-3. napokon) vagy rituximab és FC kombinációs kezelésre (R-FC). A rituximabot 375 mg/m<sup>2</sup> adagban alkalmazták az első ciklus során a kemoterápiát megelőző napon, és 500 mg/m<sup>2</sup> 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 hatáso sságot összesen 810 beteg (403 R-FC, 407 FC) esetében vizsgálták az első vonalbeli kezelésnél (5a. és 5b. táblázat) és 552 beteg esetében (276 R-FC, 276 FC) a relapszusos/refrakter vizsgálatban (6. 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) (5a. 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-1 stádium) (5b. táblázat).

**5a. 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**

Hatáso ssági 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)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR arány	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.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 chí-négyszet 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

**5b. táblázat Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése  
Progressziómentes túlélés relatív házárdok a Binet stádium szerint (kezelni  
szándékozott populáció, ITT) – 48,1 hónapos medián megfigyelési idő**

Progressziómentes túlélés (PFS)	Betegek száma	Relatív házárd	p-érték
---------------------------------	---------------	----------------	---------

	FC	R-FC	(95 % CI)	(Wald teszt, nem korrigált)
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: Konfidencia intervallum

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.

**6. 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 %	60,9 %	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 chí-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 (péld. CHOP, FCM, PC, PCM, bendamuszin és kladribin) előzetesen nem kezelt és/vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél, szintén magas összesített válaszarányt mutattak, valamint magasabb progressziómentes túlélési arányokat, bár mérsékelt 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**

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál follicularis lymphomában és CLL-ben. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk.

**Klinikai tapasztalatok polyangiitis granulomatosában (Wegener granulomatososis) és mikroszkópikus polyangiitisben**

Összesen 197, 15 évnél idősebb, súlyos, aktív polyangiitis granulomatosában (75 %) és mikroszkópikus polyangiitisben (24 %) szenvedő beteget választottak be és kezeltek egy aktív komparátoros, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 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<sup>2</sup>) 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: definíció szerint, a Wegener granulomatosisra vontakozó Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS/WG) alapján 0-s érték és glükokortikoid 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 (7. táblázat).

A hatásosságot vizsgálták az újonnan diagnosztizált betegek és a visszaeső betegek esetén (8. táblázat).

**7. táblázat Azon betegek százalékos aránya, akik teljes remissziót értek el 6 hónapban (Kezelni szándékozott populáció – ITT population\*)**

	Rituximab (n = 99)	Ciklofoszfamid (n = 98)	Kezelési különbség (rituximab- ciklofoszfamid)
Arány	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % <sup>b</sup> CI (-3,2 %, 24,3 %) <sup>a</sup>

- CI = konfidencia intervallum

- \* A legrosszabb eset imputálása

<sup>a</sup> Az egyenértékűség (non-inferior) igazolásra került, mert az alsó határérték (-3,2 %) magasabb volt mint az előre meghatározott egyenértékűségi határsáv (-20 %).

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

**8. táblázat Teljes remisszió a 6. hónapban, betegség státuszonként**

	Rituximab	Ciklofoszfamid	Különbség (95 %-os CI)
Összes beteg	n = 99	n = 98	
Újonnan diagnosztizált	n = 48	n = 48	
Visszaeső	n = 51	n = 50	
<b>Teljes remisszió</b>			
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 a 12. hónapra, és a betegek 39 %-a ért el teljes remissziót a 18. hónapra. A ciklofoszfamiddal kezelt betegek (a teljes remisszió fenntartása érdekében utólag azatioprinnal kezelték) 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 relapszust észleltek a rituximab-csoportban, míg 4 relapszust a ciklofoszfamid-csoportban.

#### *Ismételt kezelés rituximabbal*

A vizsgálók megítélése alapján, 15 olyan beteg kapott egy második rituximab kezelési ciklust, a betegség-aktivitás relapszusának kezelésére, akinél ez az első rituximab-kezelést követő 6. és 18.

hónap között alakult ki. A jelen vizsgálatból származó korlátozott mennyiségű adat kizárja, hogy a polyangiitis granulomatosában és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő betegeknek bármilyen következtetés levonható legyen a további rituximab kúrák alkalmazásának hatásosságára vonatkozóan.

A folytatólagos immunszuppresszív terápia különösen megfelelő lehet azoknál a betegeknek, akinél fennáll a relapszus kockázata (vagyis a polyangiitis granulomatosában szenvedő olyan betegnél, akinél már korábban történt relapszus, és az olyan betegeknek, akiknél a vizsgálatkor a B-limfociták száma a PR3-ANCA-val együtt ismét visszaállt a kiindulási értékre). Amikor rituximabbal elérték a remissziót, megfontolható a folytatólagos immunszuppresszív terápia a relapszus elkerülése céljából. A rituximab hatásossága és biztonságossága fenntartó kezelésben nem bizonyított.

#### *Laboratóriumi vizsgálatok*

A összes (99) rituximabbal kezelt beteg közül 23 (23 %) mutatott pozitív HACA (Human Anti-Chimeric Antibody) vizsgálati eredményt a 18. hónapban. A szűréskor a 99, rituximabbal kezelt beteg közül egy sem mutatott pozitív HACA tesztet. A HACA képződés klinikai relevanciája a rituximabbal kezelt betegek körében még nem tisztázott.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Non-Hodgkin lymphoma

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<sup>2</sup> között voltak), a típusos populációs becsült érték a rituximab nem specifikus clearance-re (CL<sub>1</sub>) vonatkozóan 0,7 l/nap, a specifikus clearance-re (CL<sub>2</sub>) vonatkozóan - melyet valószínűleg a B sejtek vagy a tumor terhelés befolyásolhat -0,59 l/nap, és a megoszlási térfogat centrális kompartmentjére (V<sub>1</sub>) vonatkozóan 2,7 l. 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<sub>2</sub> variabilitásához, 161 olyan beteg adatai alapján, akiket 375 mg/m<sup>2</sup> adaggal, intravénás infúzióban kezeltek 4 hétig hetente egyszer. A nagyobb CD19-pozitív sejtszámmal vagy tumor léziókkal rendelkező betegek CL<sub>2</sub> értéke magasabb volt. Azonban a CL<sub>2</sub> inter-individuális variabilitásának jó része megmaradt a CD19-pozitív sejtszámmal és a tumor lézió méretével történő korrekció után is. A V<sub>1</sub> a testfelszíntől és a CHOP terápiától függően változott. A V<sub>1</sub> ilyen variabilitása (27,1 % és 19,0 %), melyhez hozzájárult a testfelület nagysága (1,53-2,32 m<sup>2</sup>) és az egyidejű CHOP terápia is, viszonylag kicsi volt. A kor, a nem és a WHO teljesítmény státusz 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<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> 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<sup>2</sup> adagban, intravénás infúzióban alkalmazták hetente egyszer, 3 alkalommal 37 NHL-ben szenvedő betegnél, az átlag C<sub>max</sub> 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<sup>2</sup> adagot 6 infúzióban adva 6 ciklus CHOP kemoterápiával kombinálva, hasonló volt az önmagában adott rituximab profiljához.

### Chronicus lymphocytás leukaemia

A rituximabot intravénás infúzióban alkalmazták 375 mg/m<sup>2</sup> adagban az első ciklus során, amit 500 mg/m<sup>2</sup> -re emeltek, és 5 cikluson át ebben a dózisban adták, fludarabinnal és ciklofoszfammal

kombinálva CLL-ben szenvedő betegek esetében. Az átlag  $C_{max}$  (N = 15) 408  $\mu\text{g/ml}$  volt (tartomány 97-764  $\mu\text{g/ml}$ ) az ötödik 500  $\text{mg/m}^2$ -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 májbetegségeken 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 farmakokinetikája mindegyik vizsgálatban a dózissal lineárisan változott. Az első infúzió után a szérumban rituximab átlagos  $C_{max}$ -értéke a 2 x 500 mg-os adagnál 157-171  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 298-341  $\mu\text{g/ml}$  volt. A második infúzió után az átlagos  $C_{max}$ -érték a 2 x 500 mg-os adagnál 183-198  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 355-404  $\mu\text{g/ml}$  volt. Az átlagos terminális felezési idő 2 x 500 mg-os adagnál 15-16 nap, a 2 x 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 szérumban rituximab átlagos  $C_{max}$ -értéke a 2 x 500 mg-os adagnál 170-175  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 317-370  $\mu\text{g/ml}$  volt. A második infúzió után az átlagos  $C_{max}$ -érték a 2 x 500 mg-os adagnál 207  $\mu\text{g/ml}$ , a 2 x 1000 mg-os adagnál pedig 377-386  $\mu\text{g/ml}$  volt. Az átlagos terminális felezési idő a második kezelési ciklus második infúziója után a 2 x 500 mg-os adagnál 19 nap, a 2 x 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 x 1000 mg rituximab intravénásan, 2 hetes intervallummal adva), a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak, az átlagos maximális szérumban koncentráció 369  $\mu\text{g/ml}$  és az átlagos terminális felezési idő 19,2 nap volt.

### Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitis

A 97. polyangiitis granulomatosa és mikroszkópikus polyangiitisben szenvedő beteggel végzett farmakokinetikai analízis alapján azoknál, akik 375  $\text{mg/m}^2$  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. Ezeknél betegeknél a rituximab farmakokinetikai paraméterei a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyeltekhez hasonlóak.

### **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 reprodukív szervekre gyakorolt negatív hatást.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Trinátrium-citrát-dihidrát  
poliszorbát 80  
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 elkészített rituximab infúziós oldat 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 24, illetve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) tárolva 12 órán keresztül fizikailag és kémiaiilag 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 ellenőrzött 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.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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 Rituzena steril, tartósítószer mentes, pirogén mentes oldat, egyszerhasználatos injekciós üvegben található.

A szükséges mennyiségű Rituzena-t aseptikus 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. Míthogy a gyógyszer nem tartalmaz semmiféle baktérium-ellenes tartósítószeret vagy bakteriosztatikus anyagot, aseptikus 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 gyógyszerre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1206/001

### **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.

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

CELLTRION Inc.,  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Koreai Köztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **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 farmakovigilanciái 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 forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következőket kell biztosítani minden orvos számára, aki várhatóan Rituzena-t rendel:

Alkalmazási előírás

Tájékoztató orvosok részére

Tájékoztató betegek részére

Beteg figyelmeztető kártya

A Rituzena „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 Rituzena-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 Rituzena-kezelés alatti és utáni fertőzésekre, különösen a PML-re vonatkozó ellenőrzésének szükségességéről
- Részletes információ a PML kockázatáról, annak időbeni diagnosizálásáról és a PML diagnosztizálásához szükséges megfelelő vizsgálatokról
- Figyelmeztetés a betegek tájékoztatásának szükségességéről a fertőzések és a PML kockázatára vonatkozóan, beleértve azokat a tüneteket is, amelyek észlelésekor azonnal orvoshoz kell fordulniuk
- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy a betegek minden infúzió alkalmával kapjanak Beteg figyelmeztető kártyát

A Rituzena „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 Rituzena „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

#### Onkológiai javallatok:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következőket kell biztosítani minden orvos számára, aki várhatóan Rituzena-t rendel:

Alkalmazási előírás

„Tájékoztató orvosok részére”

A Rituzena „Tájékoztató orvosok részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Tájékoztató 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.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rituzena 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.

#### 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, MELLYEL 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.



**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/1/17/1206/002

**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 KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

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

Rituzena 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 KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rituzena 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.

#### 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, MELLYEL 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.

**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/1/17/1206/001

**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 KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

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

Rituzena 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**

## BETEG FIGYELMEZTETŐ KÁRTYA SZÖVEGE NEM ONKOLÓGIAI INDIKÁCIÓKBAN KEZELT BETEGEK RÉSZÉRE

<p><b><u>Rituzena Beteg figyelmeztető kártya nem onkológiai betegségekben szenvedő betegek részére</u></b></p> <p><b>Miért kaptam ezt a kártyát?</b></p> <p>Ez a gyógyszer fogékonyabbá teheti Önt a fertőzésekkel szemben. Ez a figyelmeztető kártya ismerteti Önnel, hogy</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mit kell tudnia mielőtt Rituzena-kezelésben részesül.</li><li>• Melyek a fertőzés jelei.</li><li>• Mit kell tennie, ha úgy gondolja, hogy fertőzése van.</li></ul> <p>A kártya tartalmazza még a hátoldalon az Ön nevét, valamint kezelőorvosa nevét és telefonszámát.</p> <p><b>Mit kell tennem ezzel a kártyával?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tartsa mindig magánál ezt a kártyát - például a levéltárcájában vagy pénztárcájában.</li><li>• Mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, egészségügyi szakembernek vagy fogorvosnak is, aki az Ön kezelésében részt vesz - ne csak a Rituzena-t felíró szakorvosnak.</li></ul> <p>Tartsa meg ezt a kártyát az utolsó Rituzena beadását követő 2 éven keresztül. Ennek az az oka, hogy a mellékhatások néhány hónappal a kezelés után is kialakulhatnak.</p> <p><b>Mikor nem kaphatok Rituzena-t?</b></p> <p>Nem kaphat Rituzena-kezelést, ha Önnek aktív fertőzése vagy súlyos immunrendszeri betegsége van.</p> <p>Mondja el kezelőorvosának vagy az egészségügyi szakembernek, ha jelenleg az immunrendszerét befolyásoló gyógyszereket, így pl. kemoterápiát kap, vagy a közelmúltban ilyen kezelésben részesült.</p> <p><b>Melyek a fertőzés jelei?</b></p> <p>Figyelje a következő, fertőzésre utaló jeleket:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• láz vagy tartósan fennálló köhögés</li><li>• fogyás</li><li>• fájdalom anélkül, hogy megsérült volna</li></ul>	<p><b>Milyen további információkat kell még tudnom?</b></p> <p>Nagyon ritkán néhány Rituzena-val kezelt betegnél súlyos fertőzés alakult ki az agyban, amit „progresszív multifokális leukoencefalopátiának” (PML) neveznek, és amely halálos kimenetelű volt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• A PML tünetei:<ul style="list-style-type: none"><li>- zavartság, emlékezetvesztés, gondolkodási zavar</li><li>- egyensúlyzavar vagy a járásban vagy a beszédben jelentkező zavar</li><li>- a test egyik oldalán fellépő gyengeség vagy erőcsökkenés</li><li>- látászavar vagy látásvesztés</li></ul></li></ul> <p>Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha Ön ezek közül bármelyiket észleli. Azt is el kell mondania, hogy Rituzena-kezelésben részesül.</p> <p><b>Hol találok további információt?</b></p> <p>További információért olvassa el a Rituzena betegtájékoztatóját.</p> <p><b>A kezelés időpontjának kezdete és elérhetőségek:</b></p> <p>A legutolsó infúzió dátuma: _____</p> <p>Az első infúzió dátuma: _____</p> <p>Beteg neve: _____</p> <p>Kezelőorvos neve: _____</p> <p>Kezelőorvos elérhetősége: _____</p> <p>Kérjük, figyeljen arra, hogy az Ön által szedett egyéb gyógyszerek listáját mindig vigye magával minden orvosi vizsgálatra.</p> <p>Amennyiben a kártyával kapcsolatban bármilyen kérdése merül fel, forduljon kezelőorvosához vagy az egészségügyi szakemberhez.</p>
--	--

- általános rossz közérzet vagy kedvetlenség

**Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha ezek közül bármelyiket észleli.**

**Azt is el kell mondania, hogy Rituzena-kezelésben részesül.**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Rituzena 100 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 betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szükség 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

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

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

##### Milyen típusú gyógyszer a Rituzena?

A Rituzena hatóanyagként rituximabot tartalmaz. Ez egy fehérje fajta, amit monoklonális antitestnek hívnak. Úgy tervezték, hogy a B limfocitáknak nevezett fehérvérsejtekhez kötődjön. Amikor e sejt felszínéhez kötődik, a rituximab a sejt pusztulását okozza.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Rituzena-t?

A Rituzena a több különböző betegség kezelésére alkalmazható felnőtteknél. Kezelőorvosa a következő betegségek kezelésére írhatja fel Önnek a Rituzena-t:

###### a) Non-Hodgkin limfóma

Ez a nyirokrendszer betegsége (a nyirokrendszer az immunrendszer része), amely a B-limfocitákat érinti.

A Rituzena önálló kezelésként vagy más gyógyszerekkel, ún. „kemoterápiával” együtt adható..

###### b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség

A krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL) a felnőttkori fehérvérűség leggyakoribb formája. A CLL a csontvelőből származó és a nyirokcsomókban fejlődő B-sejtet érinti. A CLL-ben szenvedő betegeknek túl sok kóros nyiroksejtjük van, ezek főként a csontvelőben és a vérben gyűlnek össze. Ezeknek a kóros nyiroksejteknek a terjedése okozza az Ön tüneteit. A kemoterápiával kombinált Rituzena elpusztítja ezeket a sejteket.

###### c) Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópikus poliangiitisz

A Rituzena-t a granulomatózus poliangiitisz (régábban Wegener granulomatózisnak hívták) vagy a mikroszkópikus poliangiitisz enyhülésének beindítására alkalmazzák kortikoszteroidokkal együtt adagolva. A granulomatózus poliangiitisz és a mikroszkópikus poliangiitisz az érgyulladás két formája,

amely elsősorban a tüdőt és a veséket érinti, de más szerveket is érinthet. A B-limfociták szerepet játszanak ennek az állapotnak a kialakulásában.

## 2. Tudnivalók a Rituzena alkalmazása előtt

### Ne alkalmazza a Rituzena-t ha:

- allergiás a rituximabra, más rituximabhoz hasonló fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- jelenleg aktív, súlyos fertőzése van
- legyengült immunrendszere van
- súlyos szívelégtelensége vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegsége van, és granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópikus poliangiitiszben szenved.

Ne alkalmazza a Rituzena-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 Rituzena-t.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rituzena alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- elképzelhető, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz) van vagy volt régebben. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B fertőzésük, a Rituzena alkalmazása következtében a hepatitisz B újraaktiválódhat, 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.
- 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 Rituzena-t. Lehetséges, hogy speciális állást fog kapni kezelőorvosától a Rituzena kezelés alatt.

### Ha granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópikus poliangiitiszben 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 Rituzena hatást fejt ki, ezért várnia kell, amíg a fertőzés elmúlik, és csak utána kaphat Rituzena-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 Rituzena-val egyidejűleg vagy a Rituzena beadást követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a Rituzena-kezelés előtt.

### Gyermekek és serdülők

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja ezt a gyógyszert, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb. Ez azért szükséges, mert kevés információ áll rendelkezésre a Rituzena gyerekeknél, illetve fiataloknál történő alkalmazásáról.

### Egyéb gyógyszerek és a Rituzena

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 Rituzena befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Továbbá más gyógyszerek

befolyásolhatják a Rituzena hatását.

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,

- ha magas vérnyomás kezelésére gyógyszert szed. Lehet, hogy kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy 12 órával a Rituzena beadása előtt ne vegye be ezeket az egyéb gyógyszereket. Néhány betegnél a vérnyomás csökken a Rituzena 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 Rituzena-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 Rituzena átjut a méhlepényen, és emiatt hatással lehet a magzatra.

Ha képes teherbe esni, Önnek és partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Rituzena kezelés alatt és még 12 hónapig a kezelés befejezése után.

Ne szoptasson addig, amíg Önt Rituzena-val kezelik. Továbbá ne szoptasson az utolsó Rituzena-kezelés után még 12 hónapig. Ez azért van, mert a Rituzena bejuthat az anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem ismert, hogy a Rituzena befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **3. Hogyan adják be a Rituzena-t?**

### **Hogyan adják be a Rituzena-t?**

A Rituzena-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 Rituzena-t mindig cseppinfúzió formájában adják be (intravénás infúzió).

### **A Rituzena beadása előtt alkalmazott gyógyszerek**

A Rituzena beadása előtt más gyógyszereket is fog kapni (premedikáció), hogy megelőzzék vagy csökkentsek a Rituzena lehetséges mellékhatásait.

### **Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?**

#### **a) Non-Hodgkin limfóma kezelése**

- *Ha csak Rituzena-val kezelik*

Hetente fog Rituzena-t kapni, összesen 4 alkalommal. Lehetséges, hogy ismételt Rituzena kúrákat kap.

*Ha kemoterápiával együtt kap Rituzena-t*

A Rituzena-t a kemoterápiával egy napon fogja megkapni. Ezt általában 3 hetente, összesen 8-szor alkalmazzák.

#### **b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség kezelése**

Amikor a Rituzena és kemoterápia kombinációjával kezelik, a Rituzena-t 28 naponként fogja kapni, amíg 6 adagot meg nem kapott. A kemoterápiát a Rituzena infúzió után kell alkalmazni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy kell-e kapnia egyidejűleg alkalmazott egyéb kezelést.

#### **c) A granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópikus poliangiitisz kezelése**

A Rituzena kezelési kúra négy külön infúzióból áll, amelyek hetente kerülnek beadásra. A Rituzena-kezelés megkezdése előtt általában intravénás kortikoszteroid gyógyszert is adagolnak.

Kezelőorvosa bármikor rendelhet Önnek szájon át bevehető kortikoszteroid gyógyszert, hogy betegségét kezelje.

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

#### 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 2 órán belül láz, hidegrázás és reszketés jelentkezhet. Kevésbé gyakran, néhány beteg esetében fájdalom az infúzió beadásának helyén, a bőr felhólyagosodása, viszketés, émelygés, fáradtság, fejfájás, légszomj, 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 az infúziós reakciók rosszabbodhatnak. **Azonnal szóljon az infúziót beadó személynek**, ha 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 Rituzena kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

##### Fertőzések

**Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakban felsorolt fertőzésre utaló tünetet észlel:**

- láz, köhögés, torokfájás, vizelet ürítésékor 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 leukoencefalopátia vagy PML).

A Rituzena-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést.

Ez leggyakrabban megfázás, de tüdőgyulladás vagy húgyúti fertőzés is előfordult. Ezek az „Egyéb mellékhatások” között vannak felsorolva.

##### 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

###### 1) non-Hodgkin limfóma vagy a krónikus nyiroksejtes fehérvérűség kezelése

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- bakteriális vagy vírusos fertőzések, hörghurut
- alacsony fehérvérsejtszám, amely néha lázzal jár, 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 betegnél fordulhat elő):

- 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 nehézség
- az arc vagy a bőr egyéb területeinek kipirulása a vérerek kitágulása miatt
- szédülés, szorongás
- fokozott könnytermelés, könnycsatorna eltérés, gyulladt szem (kötőhártya gyulladása)
- fülcsengés, fülfájás
- szívbetegségek (szívroham, szívritmuszavar és szabálytalan vagy kórosan szapora szívverés)
- magas vagy alacsony vérnyomás, felállást követően kialakuló vérnyomás-csökkenés
- a légutakban lévő izmok összehúzódása, amely sípoló légzést okoz (hörgőszűkület), a tüdő, a torok vagy az orrmelléküregek gyulladása vagy irritációja, légzsomj, orrfolyás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a torok és a száj irritációja vagy kifeléelyesedése, 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 betegnél fordulhat elő):

- 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 betegnél fordulhat elő):

- 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 jelentkezhethet
- veseelégtelenség
- súlyos látásvesztés.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (nem ismert, hogy ezek a mellékhatások milyen gyakran fordulnak elő):

- a fehérvérsejtek számának később bekövetkező csökkenése
- a vérlemezkek számának csökkenése közvetlenül az infúzió után, amely megszűnhet, de

- ritkán halálos kimenetelű is lehet
- hallásvesztés, egyéb érzékek kiesése.

## b) A granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópikus poliangiitisz kezelése

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- fertőzések, például mellkasi fertőzések, húgyúti fertőzések (vizeletürítéskor jelentkező fájdalom), megfázás és herpesz fertőzések
- 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)
- alvási zavar (álmatlanság)
- a kezek vagy bokák duzzanata.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- emésztési zavar
- székrekedés
- bőrkiütések, mint akne vagy pattanások
- a bőr kipirulása vagy bőrpír
- orrdugulás
- 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 betegnél fordulhat elő):

- 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.

A Rituzena befolyásolhatja a kezelőorvosa által kért laboratóriumi vizsgálatok eredményét is.

### Mellékhatások bejelentése

Ha Önél 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 Rituzena-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 Rituzena?

- A Rituzena hatóanyaga a rituximab. Az injekciós üveg 100 mg rituximabot tartalmaz. A koncentrátum 10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, trinátrium-citrát-dihidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

### Milyen a Rituzena külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rituzena tiszta, színtelen oldat, infúziókészítés céljára szolgáló koncentrátum üvegből készült injekciós üvegben. Egy csomagolási egységben 2 db injekciós üveg van.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

és

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

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 képviselőjéhez:

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

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

**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**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67613859

**Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Magyarország**

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

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

**Nederland**

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

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**

NAPP Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 1223 424444

**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

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Rituzena 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 elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

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

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

##### Milyen típusú gyógyszer a Rituzena?

A Rituzena hatóanyagként rituximabot tartalmaz. Ez egy fehérje fajta, amit monoklonális antitestnek hívnak. Úgy tervezték, hogy a B-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtekhez kötődjön. Amikor e sejt felszínéhez kötődik, a rituximab a sejt pusztulását okozza.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Rituzena-t?

A Rituzena több különböző betegség kezelésére alkalmazható felnőtteknél. Kezelőorvosa a következő betegségek kezelésére írhatja fel Önnek a Rituzena-t:

##### a) Non-Hodgkin limfóma

Ez a nyirokrendszer betegsége (a nyirokrendszer az immunrendszer része), amely a B-limfocitákat érinti.

A Rituzena önálló kezelésként vagy más gyógyszerekkel, ún. „kemoterápiával” együtt adható.

##### b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség

A krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL) a felnőttkori fehérvérűség leggyakoribb formája. A CLL a csontvelőből származó és a nyirokcsomókban fejlődő B-sejtet érinti. A CLL-ben szenvedő betegeknek túl sok kóros nyiroksejtjük van, ezek főként a csontvelőben és a vérben gyűlnek össze. Ezeknek a kóros nyiroksejteknek a terjedése okozza az Ön tüneteit. A kemoterápiával kombinált Rituzena elpusztítja ezeket a sejteket.

### c) **Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópikus poliangiitisz**

A Rituzena-t a granulomatózus poliangiitisz (régebben Wegener granulomatózisnak hívták) vagy a mikroszkópikus poliangiitisz enyhülésének beindítására alkalmazzák kortikoszteroidokkal együtt adagolva. A granulomatózus poliangiitisz és a mikroszkópikus poliangiitisz az érgyulladás két formája, amely elsősorban a tüdőt és a veséket érinti, de más szerveket is érinthet. A B-limfociták szerepet játszanak ennek az állapotnak a kialakulásában.

## 2. **Tudnivalók a Rituzena alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Rituzena-t ha:**

- allergiás a rituximabra, más rituximabhoz hasonló fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- jelenleg aktív, súlyos fertőzése van
- legyengült immunrendszere van
- súlyos szívelégtelensége vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegsége van, és granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópikus poliangiitiszben szenved.

Ne alkalmazza a Rituzena-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 Rituzena-t.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Rituzena alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- elképzelhető, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz) van vagy volt régebben. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B fertőzésük, a Rituzena alkalmazása következtében a hepatitisz B újraaktiválódhat, 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.
- 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 Rituzena-t. Lehetőséges, hogy speciális ellátást fog kapni kezelőorvosától a Rituzena kezelés alatt.

### **Ha granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópikus poliangiitiszben 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 Rituzena hatást fejt ki, ezért várnia kell, amíg a fertőzés elmúlik, és csak utána kaphat Rituzena-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 Rituzena-val egyidejűleg vagy a Rituzena beadást követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a Rituzena-kezelés előtt.

### **Gyermekek és serdülők**

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja ezt a gyógyszert, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb. Ez azért szükséges, mert kevés információ áll rendelkezésre a Rituzena gyerekeknél, illetve fiataloknál történő alkalmazásáról.

## **Egyéb gyógyszerek és a Rituzena**

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 Rituzena befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Továbbá más gyógyszerek befolyásolhatják a Rituzena hatását.

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,

- ha magas vérnyomás kezelésére gyógyszert szed. Lehet, hogy kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy 12 órával a Rituzena beadása előtt ne vegye be ezeket az egyéb gyógyszereket. Néhány betegnél a vérnyomás csökken a Rituzena 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 Rituzena-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 Rituzena átjut a méhlepényen, és emiatt hatással lehet a magzatra.

Ha képes teherbe esni, Önnek és partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Rituzena kezelés alatt és még 12 hónapig a kezelés befejezése után.

Ne szoptasson addig, amíg Önt Rituzena-val kezelik. Továbbá ne szoptasson az utolsó

Rituzena-kezelés után még 12 hónapig. Ez azért van, mert a Rituzena bejuthat az anyatejbe.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem ismert, hogy a Rituzena befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **3. Hogyan adják be a Rituzena-t?**

### **Hogyan adják be a Rituzena-t?**

A Rituzena-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 Rituzena-t mindig cséppinfúzió formájában adják be (intravénás infúzió).

### **A Rituzena beadása előtt alkalmazott gyógyszerek**

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

### **Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?**

#### **a) Non-Hodgkin limfóma kezelése**

- *Ha csak Rituzena-val kezelik*  
Hetente fog Rituzena-t kapni, összesen 4 alkalommal. Lehetséges, hogy ismételt Rituzena kúrákat kap.
- *Ha kemoterápiával együtt kap Rituzena-t*  
A Rituzena-t a kemoterápiával egy napon fogja megkapni. Ezt általában 3 hetente, összesen 8-szor alkalmaznak.

#### **b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség kezelése**

Amikor a Rituzena és kemoterápia kombinációjával kezelik, a Rituzena-t 28 naponként fogja kapni, amíg 6 adagot meg nem kapott. A kemoterápiát a Rituzena infúzió után kell alkalmazni. Kezelőorvosa

el fogja dönteni, hogy kell-e kapnia egyidejűleg alkalmazott egyéb kezelést.

#### c) **A granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópikus poliangiitisz kezelése**

A Rituzena kezelési kúra négy külön infúzióból áll, amelyek hetente kerülnek beadásra. A Rituzena-kezelés megkezdése előtt általában intravénás kortikoszteroid gyógyszert is adagolnak. Kezelőorvosa bármikor rendelhet Önnek szájon át bevehető kortikoszteroid gyógyszert, hogy betegségét kezelje.

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

#### **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 2 órán belül láz, hidegrázás és rezketés jelentkezhet. Kevésbé gyakran, néhány beteg esetében fájdalom az infúzió beadásának helyén, a bőr felhólyagosodása, viszketés, émelygés, fáradtság, fejfájás, légszomj, nyelv- vagy torokduzzanat, orrfolyás vagy orr-viszketés, hányás, kipirulás, szapora szívrozás, szívroham vagy alacsony vérlemezkeszám fordulhat elő. Ha már korábban szívbetegsége vagy anginája volt, ezek az infúziós reakciók rosszabbodhatnak. **Azonnal szóljon az infúziót beadó személynek**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, mivel szükséges lehet az infúzió beadásának lassítása vagy leállítása. Kiegészítő kezelésként lehet, hogy egy antihisztamin (allergia ellenes gyógyszer) 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 Rituzena kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

##### **Fertőzések**

**Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakban felsorolt fertőzésre utaló tünetet észlel:**

- 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 leukoencefalopátia vagy PML).

A Rituzena-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést.

Ez leggyakrabban megfázás, de tüdőgyulladás vagy húgyúti fertőzés is előfordult. Ezek az „Egyéb mellékhatások” között vannak felsorolva.

##### **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) non-Hodgkin limfóma vagy a krónikus nyiroksejtes fehérvérűség kezelése**

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- bakteriális vagy vírusos fertőzések, hörghurut
- alacsony fehérvérsejtszám, amely néha lázzal jár, 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 betegnél fordulhat elő):

- 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 nehézség
- 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 és szabálytalan vagy kórosan szapora szívverés)
- magas vagy alacsony vérnyomás, felállást követően kialakuló vérnyomás-csökkenés
- 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 kifeléyesedése, 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 betegnél fordulhat elő):

- 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 ízérzet 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 betegnél fordulhat elő):

- 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 (nem ismert, hogy ezek a mellékhatások milyen gyakran fordulnak elő):

- 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.

#### b) A granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópikus poliangiitisz kezelése

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- fertőzések, például mellkasi fertőzések, húgyúti fertőzések (vizeletürítéskor jelentkező fájdalom), megfázás és herpesz fertőzések
- 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)
- alvási zavar (álmatlanság)
- a kezek vagy bokák duzzanata.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- emésztési zavar
- székrekedés
- bőrkiütések, mint akne vagy pattanások
- a bőr kipirulása vagy bőrpír
- orrdugulás
- izomfájdalom vagy izomgyengeség
- izomfájdalom, vagy kéz- vagy lábfájdalom
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- alacsony vérlemezkézám
- a kálium szintjének emelkedése a vérben
- a szívritmus változása, vagy a normálisnál gyorsabb szívdobogás.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- 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.

A Rituxena befolyásolhatja a kezelőorvosa által kért laboratóriumi vizsgálatok eredményét is.

#### Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban 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 Rituzena-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 Rituzena?

- A Rituzena hatóanyaga a rituximab. Az injekciós üveg 500 mg rituximabot tartalmaz. A koncentrátum 10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, trinátrium-citrát-dihidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

### Milyen a Rituzena külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rituzena tiszta, színtelen oldat, infúziókészítés céljára szolgáló koncentrátum üvegből készült injekciós üvegben. Egy csomagolási egységben 1 db injekciós üveg van.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

és

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

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 képviselőjéhez:



**België/Belgique/Belgien**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**България**

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Lietuva**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė  
Tel: +370 5 231 4658

**Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Magyarország**

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

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

**Nederland**

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

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67613859

**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