

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Riximyo 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Riximyo 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Riximyo 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg rituximabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.
100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Riximyo 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg rituximabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.
500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

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

Ismert hatású segédanyagok

2,3 mmol (52,6 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
11,5 mmol (263,2 mg) nátriumot tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

7,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
35,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat, pH értéke 6,3-6,7, ozmolalitása ≥ 240 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Non-Hodgkin-lymphoma (NHL)

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

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

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

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

A Riximyo kemoterápiával kombinálva javallott a korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL), Burkitt-lymphomában (BL)/Burkitt-leukaemiában (érett B-sejtes akut leukaemia) (BAL) vagy Burkitt-szerű lymphomában (BLL) szenvedő gyermek- és serdülőkorú (6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú) betegek kezelésére.

Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

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

A további információkat lásd az 5.1 pontban.

Rheumatoid arthritis

A Riximyo metotrexáttal (MTX) kombinálva javallt a súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, a betegség progresszióját befolyásoló reuma-ellenes (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug) szerrel történő kezelésre, beleértve egy vagy több tumornekrozis faktor (TNF) gátló terápiát is.

A RTG-nel történő mérések alapján kimutatták, hogy a rituximab metotrexáttal kombinálva csökkenti az ízületi károsodás progressziójának arányát, és javítja a fizikai funkciókat.

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

Riximyo glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív GPA-ban (Wegener granulomatosis) és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

A Riximyo glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív GPA-ban (Wegener-granulomatosis) és MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (2 éves vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú) a remisszió indukciójára.

Pemphigus vulgaris (PV)

A Riximyo felnőtt betegek közepesen súlyos vagy súlyos PV kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Premedikáció és profilaktikus gyógyszerek

Minden indikáció

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

Non-Hodgkin-lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia

NHL-ben és CLL-ben szenvedő felnőtt betegek esetén, amennyiben a Riximyo-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával, mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt.

NHL-ben és CLL-ben szenvedő felnőtt betegek esetén, akiknek a Riximyo-t a 90 perces infúziós sebességnek megfelelően adják, amennyiben a Riximyo-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával, mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt.

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

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 rizikójának és súlyosságának csökkentése érdekében, röviddel a Riximyo-infúzió előtt 100 mg intravénás prednizon/prednizolon alkalmazása ajánlott.

Rheumathoid arthritis, polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA), valamint pemphigus vulgaris

A rheumathoid arthritisben, GPA-ban, MPA-ban vagy PV-ben szenvedő betegeknek az infúziós reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére 100 mg intravénás metilprednizolon premedikációt kell kapniuk minden Riximyo-kezelés megkezdése előtt 30 perccel.

GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek esetén az első Riximyo-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 Riximyo-infúzió kerül beadásra). Ezt követően a Riximyo-kezelés 4 hetes indukciós fázisa alatt és után prednizon adagolása szükséges szájon át, naponta 1 mg/kg adagban (amely nem haladhatja meg a 80 mg/nap adagot, és a klinikai szükségességtől függően amint lehet, csökkentendő).

Riximyo-kezelés alatt és után a helyi klinikai irányelveknek megfelelően Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) profilaxis ajánlott azoknál a felnőtt, gyermek és serdülőkorú betegeknél, akik GPA/MPA-ban szenvednek, és azoknál a felnőtt betegeknél, akik PV-ben szenvednek.

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

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

Adagolás

Fontos ellenőrizni a gyógyszer címkéjét, hogy a beteg biztosan a megfelelő (intravénás vagy szubkután) gyógyszerformát kapja, az orvos által előírtaknak megfelelően.

Dózismódosítás a kezelés alatt

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

Non-Hodgkin-lymphoma (NHL)

Follicularis non-Hodgkin-lymphoma

Kombinációs kezelés

A Riximyo javasolt adagja kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek indukciós kezelésére 375 mg/testfelszín m² ciklusonként, legfeljebb 8 cikluson keresztül.

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

Fenntartó kezelés

- Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

A Riximyo javasolt adagja fenntartó kezelésként alkalmazva az olyan, korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre, 375 mg/testfelszín m², 2 havonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó adagja után 2 hónappal kezdve), a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éves időtartamig (összesen 12 infúzió).

- Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A Riximyo-t fenntartó kezelésként alkalmazva olyan relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre, az ajánlott Riximyo-dózis 375 mg/testfelszín m², 3 havonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó adagja után 3 hónappal kezdve) a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éves időtartamig (összesen 8 infúzió).

Monoterápia

Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A felnőtt, III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy kemoterápia után másodszor vagy többször recidiváló follicularis lymphomában szenvedő betegeknél indukciós kezelésként alkalmazott Riximyo-monoterápia ajánlott dózisa 375 mg/testfelszín m², intravénás infúzióban adva, hetente egyszer, négy egymást követő hétig.

Ismételten alkalmazott Riximyo-monoterápia esetén olyan relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak a korábbi rituximab-monoterápiára, az ajánlott Riximyo-dózis 375 mg/testfelszín m² intravénás infúzióban adva hetente egyszer, négy hétig (lásd 5.1 pont).

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

A Riximyo-t CHOP kemoterápiával kell kombinálni. Az ajánlott dózis 375 mg/testfelszín m², minden kemoterápiás ciklus 1. napján a CHOP glükokortikoid komponensének intravénás infúziója után, 8 cikluson keresztül. A rituximab biztonságossága és hatásossága nem bizonyított más kemoterápiás kombinációban diffúz, nagy B-sejtes NHL esetén.

Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

A Riximyo javasolt adagja kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter betegek esetén 375 mg/testfelszín-m² az első kezelési ciklus 0. napján, majd ezután 500 mg/testfelszín m² minden következő ciklus 1. napján beadva, összesen 6 cikluson keresztül. A kemoterápiát a Riximyo-infúzió után kell alkalmazni.

Rheumatoid arthritis

A Riximyo-nal kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető kártyát

Egy Riximyo-kúra két 1000 mg-os intravénás infúzióból áll. A Riximyo ajánlott adagja 1000 mg intravénás infúzióban, majd ezt követi egy második 1000 mg-os intravénás infúzió két hét múlva.

A további kezelések szükségességét 24 héttel az előző Riximyo-ciklus után kell értékelni. Újabb kezelést akkor kell adni, ha reziduális betegség aktivitás áll fenn, egyéb esetekben az ismételt kezelést el kell halasztani addig, amíg a betegség aktivitása visszatér.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz az első kezelési ciklust követően általában 16-24 héten belül jelentkezik. A folyamatos kezelést alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik ezalatt az időszak alatt nem mutatnak javulást a terápiára.

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

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

A remisszió indukciója felnőtteknél

A Riximyo-kezelés javasolt dózisa GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek remisszióindukciója esetén 375 mg/testfelszín m², intravénás infúzióként adagolva, hetente egyszer, négy héten keresztül (összesen négy infúzió).

Fenntartó kezelés felnőtteknél

A remisszió indukciós Riximyo-kezelést követően a fenntartó kezelést GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknél leghamarabb 16 héttel az utolsó Riximyo-infúzió után lehet megkezdeni.

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

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

Pemphigus vulgaris (PV)

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

A Riximyo ajánlott dózisa PV kezelésére 1000 mg intravénás infúzióként alkalmazva, amelyet két héttel később egy második 1000 mg-os intravénás infúzió követnie, fokozatosan csökkenő dózissal glükokortikoidok adagolásával kombinálva.

Fenntartó kezelés

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

Relapszus kezelése

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

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

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Non-Hodgkin-lymphoma (NHL)

A 6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú, korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél a Riximyo-t szisztémás Lymphome Malin B (LMB) kemoterápiával kombinációban kell alkalmazni (lásd 1. és 2. táblázat). A Riximyo javasolt adagja 375 mg/testfelszín m², intravénás infúzióként beadva. A Riximyo dózist kizárólag a testfelszín alapján kell módosítani, egyéb dózismódosítás nem szükséges.

A rituximab biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, gyermek- és serdülőkorú betegeknél a korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben. 3 éves kor alatti betegek esetében csak korlátozott adat áll rendelkezésre. További információért lásd az 5.1-es pontot.

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

1. táblázat A rituximab adagolása NHL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél

Ciklus	A kezelés napja	Az alkalmazás részletes adatai
Előfázis (COP)	Rituximab alkalmazása nélkül	-
1. indukciós kezelési ciklus (COPDAM1)	-2. nap (az előfázis 6. napjának felel meg) Az 1. rituximab infúzió	Az 1. indukciós kezelési ciklus során a kemoterápiás kezelési ciklus részeként a beteg a rituximab beadása előtt prednizont kap (a prednizont a rituximab előtt kell beadni).
	1. nap A 2. rituximab infúzió	A beteg a rituximabot 48 órával az első rituximab infúzió után kapja.
2. indukciós kezelési ciklus (COPDAM2)	-2. nap A 3. rituximab infúzió	A 2. indukciós kezelési ciklusban a beteg nem kap prednizont a rituximab beadásakor.
	1. nap A 4. rituximab infúzió	A beteg a rituximabot 48 órával a harmadik rituximab infúzió után kapja.
1. konszolidáló kezelési ciklus (CYM/CYVE)	1. nap Az 5. rituximab infúzió	A beteg nem kap prednizont a rituximab beadásakor.
2. konszolidáló kezelési ciklus (CYM/CYVE)	1. nap A 6. rituximab infúzió	A beteg nem kap prednizont a rituximab beadásakor.

Ciklus	A kezelés napja	Az alkalmazás részletes adatai
1. fenntartó kezelési ciklus (M1)	A 2. konszolidáló kezelési ciklus 25–28. napja (CYVE) rituximab alkalmazása nélkül	Akkor kezdődik, amikor a perifériás értékek helyreálltak a 2. kezelési ciklus (CYVE) után, vagyis az ANC $>1,0 \times 10^9/l$ és a vérlemezkesszám $>100 \times 10^9/l$
2. fenntartó kezelési ciklus (M2)	Az 1. fenntartó kezelési ciklus (M1) 28. napja, rituximab alkalmazása nélkül	-
ANC = abszolút neutrofilszám; COP = ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizon; COPDAM = ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizon, doxorubicin, metotrexát; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotrexát; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), Veposide (VP16)		

2. táblázat NHL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek kezelési terve: egyidejű kemoterápia rituximabbal

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

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A remisszió indukciója

A Riximyo javasolt dózisa súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők remisszióindukciós kezelése esetén 375 mg/testfelszín m², heti egyszer, 4 héten át intravénás infúzióként adagolva.

A Riximyo biztonságosságát és hatásosságát 2 éves vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében csak súlyos, aktív GPA és MPA indikációkban igazolták.

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

Idősek

65 éves és annál idősebb betegeknél az adag módosítására nincs szükség.

Az alkalmazás módja

Minden indikációban

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

A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, mert citokinfelszabadulási szindróma alakulhat ki (lásd 4.4 pont). Amennyiben a betegnél súlyos reakciók fejlődnek ki, különösen súlyos dyspnoe, bronchospasmus vagy hypoxia, az infúziót azonnal félbe kell szakítani. Az NHL-ben 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 (lásd 4.8 pont) rendszerint megszűnnek az infúzió sebességének csökkentésére. Ha a tünetek javulnak, az infúzió sebessége növelhető.

Felnőttkori non-Hodgkin-lymphoma, chronicus lymphocytás leukaemia, rheumatoid arthritis, pemphigus vulgaris, illetve felnőtt, gyermek és serdülőkori polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

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

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

Non-Hodgkin-lymphoma – gyermekek és serdülők

Első infúzió

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

További infúziók

A Riximyo további dózisait 1 mg/ttkg/óra (legfeljebb 50 mg/óra) kezdeti sebességgel lehet beadni; ez 30 percenként emelhető 1 mg/ttkg/órával legfeljebb 400 mg/óraig.

Felnőtt betegek - csak non-Hodgkin-lymphoma (NHL) és chronicus lymphocytás leukaemia (CLL):

Ha a betegeknél az 1. ciklusban nem fordult elő 3. vagy 4. fokozatú, infúzióval kapcsolatos nemkívánatos esemény, a 2. ciklusban beadható egy 90 perces infúzió egy glükokortikoid-tartalmú kemoterápiás kezelési protokoll mellett. A kezdeti sebességet úgy kell megválasztani, hogy a teljes adag 20%-a az első 30 percben, a fennmaradó 80% pedig a következő 60 percben kerüljön beadásra. Ha a 90 perces infúzió a 2. ciklusban tolerálható, ugyanez a sebesség alkalmazható a kezelési protokoll hátralévő részének (a 6. vagy 8. ciklusig) beadásakor.

Azoknak a betegeknek, akik klinikailag jelentős cardiovascularis betegségben szenvednek, az arrythmiát is beleértve, vagy előzőleg bármilyen biológiai terápiával vagy a rituximabbal kapcsolatosan súlyos infúziós reakciót tapasztaltak, az infúzió nem adható be gyorsabban.

Rheumatoid arthritis

Az alternatívaként adható, gyorsabb infúzió menete

Amennyiben a beteg nem tapasztalt súlyos, az infúzióval kapcsolatos reakciót az 1000 mg-os Riximyo-dózissal, az eredeti beadási menetrendnek megfelelően történt első infúzió vagy a további infúziók beadásakor, akkor a második vagy további infúziók esetén egy gyorsabb infúzió kerülhet beadásra, az előző infúziókkal megegyező koncentrációban (4 mg/ml és a térfogata 250 ml). A kezdeti sebességet úgy kell megválasztani, hogy az első 30 percben a beadási sebesség 250 mg/óra legyen, majd 600 mg/óra a következő 90 percben.

Amennyiben a gyorsabb infúziót a beteg tolerálja, akkor ez az infúziós menetrend alkalmazható a további infúziók beadásakor.

Azoknak a betegeknek, akik klinikailag jelentős cardiovascularis betegségben szenvednek, az arrythmiát is beleértve, vagy előzőleg bármilyen biológiai terápiával vagy a rituximabbal kapcsolatosan súlyos infúziós reakciót tapasztaltak, az infúzió nem adható be gyorsabban.

4.3 Ellenjavallatok

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 kizárólag rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa, mikroszkópos polyangiitis és pemphigus vulgaris kezelése esetén (az egyéb cardiovascularis betegségeket lásd a 4.4 pontban).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A Riximyo-val kezelt rheumatoid arthritises, valamint GPA-ban, MPA-ban vagy PV-ben szenvedő betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető 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 rheumatoid arthritisben és autoimmun betegségeken (beleértve szisztémás lupus erythematosus [SLE] és vasculitis esetén) való alkalmazása után, valamint forgalomba hozatalát követően, non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben történő alkalmazása során (ahol a betegek többsége a rituximabot kemoterápiával kombinálva kapta vagy hemopoetikus őssejt-transzplantáció részeként). A betegeknél rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. Amennyiben a progresszív multifokális leukoencephalopathia gyanúja fennáll, a betegség kizárásáig a további adagolást fel kell függeszteni. A klinikusnak értékelni kell a beteg állapotát és el kell 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 MR-vizsgálat, lehetőleg kontrasztanyaggal, a likvor JC vírus DNS tesztje és ismételt neurológiai vizsgálat megfontolandók.

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

Amennyiben egy betegnél kialakul a progresszív multifokális leukoencephalopathia, a Riximyo 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.

Szívbetegségek

Angina pectoris, arrythmiák, így pitvarlebegés és fibrilláció, szívelégtelenség és/vagy szívinfarktus fordult elő a rituximab infúzióval kezelt betegeknél, ezért szívbetegségben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani (lásd Infúzió során fellépő reakciók, lentebb).

Fertőzések

A rituximab hatásmechanizmusa és azon ismeret alapján, hogy a B-sejtek fontos szerepet játszanak a normál immunválasz fenntartásában, a rituximab-terápiát követően a betegeknél megnövekszik az infekciók kockázata (lásd 5.1 pont). A rituximab-kezelés során súlyos fertőzések fordulhatnak elő, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont). A Riximyo nem alkalmazható aktív, súlyos fertőzésben (pl. tuberkulózis, sepsis és opportunist 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 Riximyo-t olyan betegnek akarja adni, akinek kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzés van, vagy olyan alapteregségben szenved, ami további, súlyos fertőzések kialakulását eredményezheti, pl. hypogammaglobulinaemia (lásd 4.8 pont). A Riximyo-kezelés megkezdése előtt az immunglobulin-szint meghatározása javasolt.

Azt a beteget, aki a Riximyo-kezelés után fertőzés tüneteit vagy jeleit észleli, azonnal ki kell vizsgálni, és megfelelő kezelésben kell részesíteni. További Riximyo-kezelés alkalmazása előtt a betegnél egy esetleges fertőzés kockázatát ismételtén értékelni kell.

A progresszív multifokális leukoencephalopathiára vonatkozó információkat lásd fentebb a PML bekezdésnél.

Enterovírusos meningoencephalitist, beleértve halálos kimenetelű eseteket jelentettek a rituximab alkalmazása során.

Hepatitis B-fertőzés

A hepatitis B reaktiválódását, halálos kimenetelű eseteket is beleértve, 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 Riximyo-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 Riximyo-val 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.

Fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredménye

Mivel fennáll a fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredményének kockázata, a ritka fertőző betegségekre, pl. a nyugat-nílusi vírusfertőzésre és a neuroborreliosisra utaló tüneteket mutató betegek esetén megfontolandó az alternatív diagnosztikai eszközök alkalmazása.

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.

Non-Hodgkin-lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia

Infúzióval kapcsolatos reakciók

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

Ezek a reakciók – melyek közé a citokinfelszabadulási szindróma, a tumorlízis-szindróma, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakciók tartoznak – az alábbiakban kerülnek részletezésre.

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

A súlyos citokinfelszabadulási szindrómára jellemző a súlyos dyspnoe, melyet gyakran bronchospasmus és hypoxia kísér, ezen kívül előfordul még láz, hidegrázás, borzongás, urticaria és angioödéma. Ez a szindróma együtt járhat a tumor lízis szindróma néhány jellemző tünetével, mint pl. hyperurikaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, akut veseelégtelenség, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint kísérheti még akut légzési elégtelenség és halál. Az akut légzési elégtelenséget olyan jelenségek is kísérhetik, mint pulmonális interstitialis infiltráció vagy ödéma, ami a mellkasröntgenen látható. A szindróma gyakran jelentkezik az első infúzió megkezdése után egy-két órán belül. Azon betegek esetében, akiknek már volt légzési elégtelenségük vagy akiknek pulmonális tumor infiltrációjuk van, a rossz prognózisnak nagyobb a rizikója, ezért őket különös figyelemmel kell kezelni.

Amennyiben súlyos citokinfelszabadulási szindróma fejlődik ki, az infúziót azonnal abba kell hagyni (lásd 4.2 pont) és masszív tüneti kezelést kell alkalmazni. Minthogy a klinikai tünetek kezdeti javulását romlás követheti, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg a tumorlízis-szindróma és a pulmonális infiltráció megoldódik, vagy kizárható. A tünetek és jelek teljes megszűnése után továbbkezelt betegekben ritkán jelentkezett ismételt súlyos citokinfelszabadulási szindróma.

Azokat a betegeket, akiknél a tumor tömege nagy, vagy akiknél a keringő malignus sejtek száma nagy ($\geq 25 \times 10^9/l$), és akiknél ezért fokozott a különösen súlyos citokinfelszabadulási szindróma kockázata, a legnagyobb óvatossággal kell kezelni. Ezeket a betegeket az első infúzió teljes időtartama során nagyon gondos megfigyelés alatt kell tartani. Ilyen betegek esetében megfontolandó az első infúziónál

az infúzió sebességének csökkentése vagy a dózis két napra történő elosztása az első ciklusban és minden azt követő ciklusban, ha a lymphocytaszám még nagyobb, mint $25 \times 10^9/l$.

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

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

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

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

Hematológiai toxicitás

Bár a Riximyo monoterápiában nem myelosuppressív, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil száma $< 1,5 \times 10^9/l$ és/vagy a vérlemezke száma $< 75 \times 10^9/l$, minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoporton. A Riximyo-t 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 Riximyo nem váltott ki myelotoxikus hatást.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa (GPA), mikroszkópospolyangiitis (MPA) és pemphigus vulgaris (PV)

Rheumatoid arthritisben szenvedő metotrexáttal (MTX) korábban nem kezelt populáció

A rituximab alkalmazása MTX-tal korábban nem kezelt betegeknél nem ajánlott, mivel a kedvező előny-kockázat arányt nem bizonyították.

Infúzió során fellépő reakciók

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

A forgalomba hozatalt követően halálos kimenetelű, súlyos infúziós reakciókat jelentettek rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban jelentett legtöbb infúziós reakció enyhe, illetve közepesen súlyos volt rheumatoid arthritis esetén. Leggyakoribb tünetek az allergiás reakciók, mint fejfájás, viszketés, torokirritáció, kipirulás, bőrkirritáció, urticaria, hypertensio és a láz voltak. Általában a betegek nagyobb hányadánál tapasztaltak infúziós reakciót az első infúzió után, mint bármelyik kezelési ciklus második infúziója után. Az infúziós reakciók incidenciája a további infúziók során csökkent (lásd 4.8 pont). A jelentett esetekben a reakció általában reverzibilis volt, ha csökkentették az infúzió sebességét vagy megszakították az infúzió adását, és lázcsillapítót, antihisztamint, illetve esetenként oxigént, intravénás, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot 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 Riximyo adagolását átmenetileg vagy véglegesen le kell állítani. A tünetek teljes megszűnése után legtöbb esetben az infúzió a beadási sebesség 50 %-os csökkentésével (pl. 100 mg/óráról 50 mg/óra) folytatható.

A túlérzékenységi reakciók kezelésére szolgáló szereknek - pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok - kéznél kell lenniük, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek a Riximyo-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 Riximyo-kezelés megkezdése előtt olyan betegek esetében, akik kórtörténetében szívbetegség szerepel és akiknél már tapasztaltak cardiopulmonalis mellékhatásokat, az infúziós reakciók következtében kialakuló cardiovascularis komplikációk kockázatát mérlegelni kell, és a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani az infúzió adagolása folyamán. Mivel a rituximab infúzió beadása alatt hypotensio léphet fel, megfontolandó a vérnyomáscsökkentők adásának felfüggesztése 12 órával a Riximyo-infúzió előtt.

AGPA-ban, MPA-ban és PV-ben szenvedő betegeknél jelentkező infúziós reakciók megegyeztek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél tapasztalt reakciókkal (lásd 4.8 pont).

Késői neutropenia

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

Immunizálás

Az orvosnak fel kell mérnie a beteg vakcinációs státusát, és amennyiben lehetséges, a Riximyo-kezelés megkezdése előtt az aktuális immunizálási előírásoknak megfelelően, a betegnek minden előírt védőoltást meg kell kapnia. A védőoltásokat a Riximyo 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 Riximyo-kezelés alatt vagy perifériás B-sejt depléción idején nem ajánlott.

A Riximyo-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 polyszacharid vakcina (43 % szemben a 82 %-kal, legalább kétféle pneumococcus szerotípus antitest) és KLH neoantigén (47 % szemben a 93 %-kal) esetén, amikor a vakcinát 6 hónappal a rituximab-kezelés után adták. A rituximab-kezelés idején nem élő kórokozót tartalmazó védőoltások szükségessége esetén azokat legalább a következő rituximab-kúra előtt 4 héttel be kell adni.

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

Együttes/szekvenciális kezelés rheumatoid arthritisben más DMARD-okkal

A Riximyo együttes alkalmazása nem javasolt a rheumatoid arthritis indikáció és adagolás fejezetekben ismertetett szereken kívüli készítményekkel.

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

Rosszindulatú folyamatok

Az immunmodulátorok növelhetik a malignus betegségek kockázatát. Ugyanakkor – a rendelkezésre álló adatok alapján – az autoimmun indikációkban alkalmazott rituximabnál nem várható, hogy a malignus betegségek kockázata meghaladná magával az autoimmun betegséggel eleve együtt járó malignitási kockázatot.

Segédanyagok

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

Ez a gyógyszer 7,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként és 35,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 50 ml-es injekciós üvegenként, ami 0,7 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a rituximab lehetséges gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozóan.

A CLL-ben szenvedő betegeknek 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 reumatoid arthritisben szenvedő betegekben.

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

A reumatoid arthritisben szenvedő betegek közül 283 beteg kapott rituximab-kezelést követően további biológiai DMARD-kezelést (biológiai terápiát). Ezeknél a betegeknek 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 betegekben észlelt hosszú retenciós ideje miatt, fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Riximyo-kezelés után még 12 hónapig.

Terhesség

Ismert, hogy az IgG immunglobulinok 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 Riximyo nem adható terhes nőknek, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Szoptatás

A rituximab anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatos korlátozott számú adat szerint az anyatejben mérhető rituximab-koncentráció nagyon alacsony (a relatív csecsemődózis kevesebb mint 0,4%). Néhány utánkövetett eset a szoptatott csecsemők normális növekedését és fejlődését írja le 2 éves korig. Mivel ezek az adatok korlátozottak és a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások ismeretlenek, az anyáknak a rituximab-kezelés alatt és optimálisan a terápiát követő 6 hónapig nem ajánlott a szoptatás.

Termékenység

Állatkísérletekben a rituximab nem gyakorolt negatív hatásokat a reprodukív 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

Non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában (CLL) szerzett tapasztalatok felnőtteknél

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

A leggyakoribb jelentett vagy megfigyelt súlyos mellékhatások a következők:

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

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

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

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

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, +bronchitis	szepszis, +tüdőgyulladás, +láz fertőzés, +herpes zoster, +légtúti fertőzés, gombafertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, +akut bronchitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		súlyos vírusfertőzés ² , pneumocystis jirovecii	PML	enterovírusos meningoencephalitis ^{2, 3}
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia, leukopenia, +láz neutropenia, thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulációs zavarok, anaemia aplastica, haemolyticus anaemia, lymphadenopathia		a szérumban IgM-szint átmeneti növekedése ⁴	késői neutropenia ⁴
Immunrendszeri betegségek és tünetek	infúzióval kapcsolatos reakciók ⁵ , angioedema	túlérzékenység		anaphylaxia	tumorlízis-szindróma, citokinfelszabadulási szindróma ⁵ , szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut reverzibilis thrombocytopenia ⁵
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperglykaemia, testtömegcsökkenés, perifériás oedema, arcoedema, LDH-emelkedés, hypocalcaemia				
Pszichiátriai kórképek			depresszió, idegesség			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		paraesthesia, hypaesthesia, agitáció, álmatlanság, vasodilatatio, szédülés, szorongás	dysgeusia		perifériás neuropathia, arcidegbénulás ⁶	cranialis neuropathia, egyéb érzékszervi károsodások ⁶
Szembetegségek és szemészeti tünetek		könnytermelés zavara, conjunctivitis			súlyos látásvesztés ⁶	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus, fülfájás				hallásvesztés ⁶

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		+myocardialis infarctus ^{5,7} , arrhythmia, +pitvarfibrilláció, tachycardia, +szívbetegség	+balkamra-elégtelenség, +supraventricularis tachycardia, +ventricularis tachycardia, +angina, +myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardialis betegségek ^{5,7}	szívelégtelenség ^{5,7} ,	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclastic vasculitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		bronchospasmus ⁵ , légzőrendszeri betegség, mellkasi fájdalom, dyspnoe, fokozott köhögés, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, tüdőbetegség, hypoxia	interstitialis tüdőbetegség ⁸	légzési elégtelenség ⁵	tüdőinfiltráció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	émelygés	hányás, diarrhoea, hasi fájdalom, dysphagia, stomatitis, székrekedés, dyspepsia, anorexia, torok irritáció	haspuffadás		emésztőrendszeri perforáció ⁸	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	pruritus, börkiütés, +alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, +bőrbetegség			súlyos bullosus bőrreakciók, Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) ⁸	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					veseelégtelenség ⁵	

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás, asthenia, fejfájás	tumorfájdalom, kipirulás, elesettség, megfázásra jellemző tünetek, +fáradtság, +hidegrázás, +több szervi elégtelenség ⁵	fájdalom az infúzió helyén			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgG-szint					

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

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

² lásd alább a fertőzések fejezetét is

³ a forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg.

⁴ lásd alább a hematológiai mellékhatások fejezetét is

⁵ lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciók fejezetét is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek.

⁶ a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a rituximabkezelés befejezése után legfeljebb néhány hónappal fordultak elő.

⁷ főként az előzetes szívbetegségekben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél volt megfigyelhető és leginkább az infúzióval kapcsolatos reakciókkal függött össze.

⁸ halálos kimenetelű esetek is előfordultak

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

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

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, citokinfelszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget, légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. A súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakciók incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során és a nyolcadik rituximabot tartalmazó kezelési ciklusig 1 % alá csökkent.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

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

A randomizált vizsgálatok rituximabot tartalmazó karjában magasabb incidenciával jelentettek lokális candida fertőzéseket, illetve herpes zostert. Súlyos fertőzéseket a rituximab-monoterápiával kezelt betegek kb. 4 %-ánál jelentettek. A legfeljebb 2 évig tartó rituximab fenntartó kezelés során a fertőzéseket, beleértve a 3. vagy 4. fokozatú fertőzéseket is, általánosságban nagyobb gyakorisággal

figyelték meg az obszervációs csoporthoz képest. A kétéves kezelési periódus alatt a fertőzések tekintetében kumulatív toxicitást nem jelentettek. Rituximab-kezelés során ezen kívül más, súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű új vagy kiújult vagy súlyosbodott vírusfertőzéseket is jelentettek. A betegek többsége a rituximabot kemoterápiával kombinációban vagy egy hemopoetikus őssejttranszplantáció részeként kapta. Ezekre a súlyos vírusfertőzésekre példák a herpes vírusok (Cytomegalovírus, Varicella zoster és Herpes simplex vírus), a JC vírus (progresszív multifokális leukoencephalopathia [PML]), enterovírus (meningoencephalitis) és a hepatitis C vírus által okozott fertőzések (lásd 4.4 pont). Halálos kimenetelű PML eseteket, amelyek a betegség progressziója és az ismételt kezelés után történtek, szintén jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A hepatitis B reaktiválódásának eseteit is jelentették, melynek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik a rituximabot citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták. A relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél a 3. és 4. fokozatú hepatitis B-fertőzés (reaktiválódás és új fertőzés) incidenciája 2% volt R-FC-csoportban szemben az FC-csoport 0 %-ával. A már korábban meglévő Kaposi-sarcoma progresszióját figyelték meg rituximabbal kezelt betegeknél. Ezek az esetek nem jóváhagyott indikációkban fordultak elő, és a betegek többsége HIV pozitív volt.

Hematológiai mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban 4 hetes rituximab-monoterápia során hematológiai eltérések csak kevés betegnél fordultak elő, és általában enyhék és reverzibilisek voltak. Súlyos (3-4. fokozatú) neutropenia a betegek 4,2%-ánál, súlyos anaemia a betegek 1,1%-ánál, és súlyos thrombocytopenia a betegek 1,7%-ánál fordult elő. A legfeljebb 2 évig tartó rituximab fenntartó kezelés során magasabb incidenciával jelentettek leukopeniát (5 %, ill. 2 %, 3-4. fokozat) és neutropeniát (10 %, ill. 4 %, 3-4. fokozat), mint az obszervációs csoportban. A thrombocytopenia incidenciája alacsony volt (< 1 %, 3-4. fokozat) és a kezelési karok között nem volt különbség. A kezelési ciklus alatt a rituximab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a 3-4. fokozatú leukopeniát (R-CHOP 88 % szemben a CHOP 79%-kal, R-FC 23 % szemben a FC 12%-kal) és 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), pancytopenia (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 volt. 3. vagy 4. fokozatú arrhythmia eseteket (beleértve a ventricularis és supraventricularis tachycardiát) és az infúzió alatt angina pectoris kialakulását jelentették. A fenntartó kezelés során a 3-4. fokozatú szívbetegségek incidenciája hasonlónak bizonyult a rituximabbal kezelt betegeknél és az obszervációs csoportban. Súlyos mellékhatásként 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 arrhythmák, mint a tachycardia és pitvarlebegés/fibrilláció incidenciája nagyobb volt az R-CHOP-csoportban (14 beteg, 6,9 %), mint a CHOP-csoportban (3 beteg, 1,5 %). Ezen arrhythmák 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 tényezőkkel bíró betegnél (2 %) alakult ki thromboemboliás cerebrovascularis esemény az első kezelési ciklusban. Az egyéb thromboemboliás történések incidenciájában nem volt különbség a két kezelési csoport között. Ezzel szemben három, a CHOP-csoportba tartozó betegnél (1,5 %) fordult elő cerebrovascularis esemény, mindegyik a követési periódusban. A CLL első vonalbeli kezelésének vizsgálatában a 3. vagy 4. fokozatú idegrendszeri betegségek teljes incidenciája alacsony volt mind az első vonalbeli vizsgálatban (R-FC 4 %, FC 4 %) és a relapszusos/refrakter vizsgálatban is (R-FC 3 %, FC 3 %).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Ennek jelei és tünetei lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, 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.

Gastrointestinalis betegségek

Az NHL 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 (< 7g/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 depléciónak 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.

Beteg-szubpopulációk - rituximab monoterápia

Idősek (65 éves és annál idősebb betegek):

Az észlelt különböző fokú gyógyszer mellékhatások és a 3. és 4. fokozatú mellékhatások incidenciája időseknél és fiataloknál (65 évesnél fiatalabb) hasonló volt.

Nagy tumortömeggel járó betegségben szenvedők

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

Ismételt kezelés

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

Beteg-szubpopulációk - rituximab kombinációs kezelés

Idősek (65 éves és annál idősebb betegek):

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 évesnél fiatalabb) betegeknél.

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

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy több központban végzett, nyílt elrendezésű, véletlen besorolásos vizsgálatban tanulmányozták a rituximabbal vagy anélkül adott Lymphome Malin B kemoterápia (LMB) alkalmazását korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20 pozitív gyermek- és serdülőkorú (6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú) DLBCL/BL/BAL/BLL-betegeknél.

Összesen 309 gyermek- és serdülőkorú beteg kapott rituximabot, és ők kerültek a biztonságossági elemzéshez kijelölt populációba. Az egyik vizsgálati karba randomizált betegek az LMB kemoterápiát rituximabbal együtt kapták, a másik vizsgálati kar betegei LMB-kezelésben részesültek; a rituximabot 375 mg/testfelszín m² dózisban alkalmazták, összesen hat iv. infúzióban (kettőt-kettőt a két indukciós kezelési ciklusban, egyet-egyet pedig a két LMB sémájú konszolidáló kezelési ciklusban).

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

Tapasztalatok rheumatoid arthritisben

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A rituximab biztonságossági profiljának összefoglalása súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a következő bekezdésekben található. Klinikai vizsgálatokban több mint 3100 beteg kapott legalább egy kezelési ciklust, őket 6 hónaptól 5 évig tartó időszakon át követték. Körülbelül

2400 beteg kapott két vagy több kezelési ciklust, köztük több mint 1000 beteg kapott öt vagy több kezelési ciklust. A forgalomba hozatal után összegyűjtött biztonságossági adatok a rituximab klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatás-profilját tükrözik (lásd 4.4 pont).

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a4. táblázatban vannak felsorolva. 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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

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

A leggyakoribb mellékhatások, melyeket a rituximab-kezelés váltott ki, az infúzióval kapcsolatos reakciók voltak. Az infúziós reakciók teljes incidenciája 23 % volt a klinikai vizsgálatokban az első infúziónál, és ez a további infúziók során csökkent. A súlyos infúziós reakciók nem voltak gyakoriak (a betegek 0,5 %-nál fordultak elő) és túlnyomórészt az első kezelési ciklus alatt léptek fel. A rheumatoid arthritises betegeknél rituximabbal végzett klinikai vizsgálatokban tapasztalt mellékhatásokon kívül a forgalomba hozatalt követően progresszív multifocalis leukoencephalopathiát (PML) (lásd 4.4 pont) és szérumbetegség-szerű reakciót is jelentettek.

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

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzések	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B reaktivációja	súlyos virális fertőzés ^{1, 2} , enterovírusos meningoencephalitis ²
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		neutropenia ³		késői neutropenia ⁴	szérumbetegség-szerű reakciók	

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	⁵ infúzióval kapcsolatos reakciók (hypertensio, hányinger, kiütés, láz, pruritus, urticaria, torok irritáció, hőhullám, hypotensio, rhinitis, hidegrázás, tachycardia, fáradtság, oropharyngealis fájdalom, perifériás oedema, erythema)		⁵ infúzióval kapcsolatos reakciók (generalizált oedema, broncho-spasmus, sípoló légzés, laryngeális oedema, angioneurotikus oedema, generalizált pruritus, anaphylaxia, anaphylaxiás reakció)			
Altalános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypercholesterinaemia				
Pszichiátriai kórképek		depresszió, szorongás				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	paraesthesia, migrén, szédülés, ischias				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				angina pectoris, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, myocardialis infarctus	pitvarlebegés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		dyspepsia, hasmenés, gastrooesophagealis reflux, szájfekély, gyomortáji fájdalom				
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		alopecia			toxicus epidermalis necrolysis (Lyell - szindróma), Stevens-Johnson – szindróma ⁷	

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		arthralgia / izomfájdalom, osteoarthritis, bursitis				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgM szintek ⁶	csökkent IgG szintek ⁶				
¹ Lásd még alább a „Fertőzések” című szakaszt. ² A forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ³ Gyakorisági kategória klinikai vizsgálatok részeként végzett rutin laboratóriumi vizsgálatok laboratóriumi értékeiből származik. ⁴ Gyakorisági kategória a post-marketing adatokból származik. ⁵ 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. ⁶ Magába foglalja a rutin laboratóriumi vizsgálatok részeként gyűjtött megfigyeléseket ⁷ Magába foglalja a halálos kimenetelű eseteket						

Ismételt kúrák

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzió beadásával összefüggő reakciók

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

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

Fertőzések

A klinikai vizsgálatok során rituximab kezelésben részesült betegek között a jelentett fertőzések teljes előfordulási aránya kb. 94/100 betegév volt. A fertőzések túlnyomórészt enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak, és köztük nagyrészt felső légúti 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 rituximabkaroknál, mint a kontroll-karoknál.

A forgalombahozatalt követően súlyos vírusfertőzésekről számoltakbe rituximabbal kezelt RA-s betegeknel.

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 betegeknel, 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 betegeknel is jelentették (lásd 4.4 pont).

Cardiovascularis mellékhatások

Súlyos cardialis mellékhatások előfordulási aránya 1,3/100 betegév volt a rituximabbal kezelt betegeknel, míg a placebóval kezelt betegeknel 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 eseteknel 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 placebokontrollos szakaszaiban a rituximabbal kezelt betegek 0,94 %-ánál (13/1382) és a placebo csoportban lévő betegek 0,27-ánál (2/731) alakult ki súlyos neutropenia.

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Laboratóriumi eltérések

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

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

Polyangiitis granulomatosában (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA) szerzett tapasztalatok

A rituximab felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkori GPA/MPA-ban szenvedő betegeknél mutatott összesített biztonságossági profilja 3 klinikai vizsgálat betegeinek adatain és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul.

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

A GPA/MPA 1. vizsgálatban 99 felnőtt beteg részesült rituximab- (375 mg/m² hetente egyszer, négy héten át) és glükokortikoid-kezelésben a GPA és az MPA remissziójának indukálása céljából (lásd 5.1 pont).

Az 5. táblázatban felsorolt összes „gyakori” és „nagyon gyakori” gyakoriságú mellékhatás a GPA/MPA 1. vizsgálatban rituximabbal kezelt csoportban jelentkező nemkívánatos esemény volt, amelyek előfordulási gyakorisága $\geq 5\%$ volt, és a gyakoriságuk nagyobb volt a rituximab-csoportban, mint a komparátor csoportban.

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

5. táblázat. A GPA/MPA 1. vizsgálatban rituximabbal kezelt felnőtt betegeknél, 6 hónapnál $\geq 5\%$ gyakorisággal (Rituximab n = 99), és a komparátor csoporténál nagyobb gyakorisággal, vagy a forgalombahozatal utáni felügyelet során előforduló gyógyszer mellékhatások

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Húgyúti fertőzés, bronchitis, herpes zoster, nasopharyngitis	Súlyos vírusos fertőzés ^{1,2} , enterovírusos meningoencephalitis ¹
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Citokinfelszabadulási szindróma	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyperkalaemia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, remegés		
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia	Kipirulás	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés, dyspnoe, orrvérzés	Orrdugulás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Dyspepsia, székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Akne	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcsök, arthralgia, hátfájdalom	Izomgyengeség, musculoskeletális fájdalom, végtagfájdalom	

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent haemoglobin	
¹ A forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ² Lásd még alább a "Fertőzések" című szakaszt.			

Fenntartó kezelés felnőtteknél (GPA/MPA 2. vizsgálat)

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

6. táblázat A GPA/MPA 2. vizsgálatban a rituximabot kapó felnőtt betegek $\geq 5\%$ -ánál (Rituximab n=57), a komparátorcsoporthoz képest nagyobb gyakorisággal előforduló, illetve a forgalombahozatal utáni felügyelet során előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Bronchitis	Rhinitis	Súlyos vírusos fertőzés ^{1,2} , enterovírusos meningoencephalitis ¹
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz, influenzaszerű betegség, perifériás ödéma	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzió beadásával összefüggő reakciók ³		
¹ A forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ² Lásd még alább a "Fertőzések" című szakaszt. ³ Az infúzió beadásával összefüggő reakciók részletei a "Kiválasztott mellékhatások leírása" című szakaszban található.			

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

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

Hosszú távú utánkövetés (GPA/MPA 3. vizsgálat)

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

Gyermekek és serdülők

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

Nemkívánatos eseményeknek azokat a nemkívánatos hatásokat tekintették, melyek incidenciája $\geq 10\%$ volt. Ezek a következők voltak: fertőzések (17 beteg [68%] a remisszióindukciós fázisban; 23 beteg [92%] a teljes vizsgálati időszakban), IRR-ek (15 beteg [60%] a remisszióindukciós fázisban; 17 beteg [68%] a teljes vizsgálati időszakban) és hányinger (4 beteg [16%] a remisszióindukciós fázisban; 5 beteg [20%] a teljes vizsgálati időszakban).

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzió beadásával összefüggő reakciók

A GPA/MPA 1. vizsgálatban (felnőtteken végzett remisszióindukciót vizsgáló klinikai vizsgálat) infúzióval összefüggő reakcióknak (IRR) tekintettek minden olyan nemkívánatos eseményt, amely az infúzió beadását követően 24 órán belül jelentkezett, és amelyet a vizsgálók a biztonsági populációban infúzió beadásával összefüggő reakciónak tartottak. A rituximabbal kezelt 99 beteg közül 12 betegnél (12%) fordult elő legalább egy infúzió beadásával összefüggő reakció (IRR). Az összes infúzió beadásával összefüggő reakció CTC szerinti 1-es vagy 2-es fokozatú volt. A leggyakoribb infúzió beadásával összefüggő 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.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban (felnőtteken, fenntartó terápiával végzett klinikai vizsgálat) a rituximab-karon 7/57 (12%) beteg tapasztalt legalább egy infúzióval kapcsolatos reakciót. Az IRR-tünetek előfordulási gyakorisága az első infúzió alatt vagy azt követően (9%) volt a legmagasabb, és a további infúziókkal csökkent ($< 4\%$). Az összes IRR tünet enyhe vagy mérsékelt volt, és ezek többségét a „Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek”, valamint „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszer kategóriákban jelentették.

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

Fertőzések

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

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

A klinikai vizsgálatban a súlyos, aktív GPA-ban és MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében jelentett fertőzések 91%-a nem volt súlyos és 90%-a enyhe vagy közepesen súlyos volt. A leggyakoribb fertőzések a teljes fázisban a következők voltak: felső légúti fertőzések (upper respiratory tract infection, URTI) (48%), influenza (24%), kötőhártya-gyulladás (20%), nasopharyngitis (20%), alsó légúti fertőzések (16%), sinusitis (16%), vírusos URTI-k (16%), fülfertőzés (12%), gastroenteritis (12%), pharyngitis (12%), húgyúti fertőzés (12%). Súlyos fertőzésekről 7 betegnél (28%) számoltak be, és ezek a következők voltak: influenza (2 beteg [8%]) és alsó légúti fertőzés (2 beteg [8%]) mint leggyakrabban jelentett események.

A forgalombahozatalt követően súlyos vírusfertőzésekről számoltak be rituximabbal kezelt GPA/MPA-s betegeknek.

Rosszindulatú elváltozások

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a GPA-ban és MPA-ban szenvedő, rituximabbal kezelt betegek körében a rosszindulatú elváltozások gyakorisága a vizsgálat általános lezárásának időpontjában (amikor az utolsó betegnél is lezárult az utánkövetési időszak), 100 betegévenként 2,00 volt. A standardizált előfordulási arányok alapján a rosszindulatú elváltozások előfordulási gyakorisága hasonló ahhoz, mint ahogyan azt előzőleg ANCA-asszociált vasculitisben szenvedő betegeknek jelentették.

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

Cardiovascularis mellékhatások

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

Neurológiai események

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Az általa okozott panaszok és tünetek lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, 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 forgalomba hozatal utáni vizsgálatokban rituximabbal kezelt GPA-ban és MPA-ban szenvedő betegek körében kisszámú hepatitis B reaktivációs esetet jelentettek, amelyből néhány halálos kimenetelű volt.

Hypogammaglobulinaemia

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

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

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

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban a teljes vizsgálati időszakban 25-ből 3 betegnél (12%) igazolódott hypogammaglobulinaemia, 18 betegnek (72%) volt tartósan alacsony az IgG-szintje (definíció szerint: az IgG szintje legalább 4 hónapig a normál tartomány alsó határértéke alatt marad) (közülük 15 betegnél az IgM szintje is tartósan alacsony volt). Három beteg kapott intravénás immunglobulin (IV-IG) kezelést. A korlátozott adatok alapján nem lehet határozott következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy a tartósan alacsony IgG- és IgM szint a súlyos fertőzés megnövekedett kockázatához vezetett-e ezeknél a betegeknél. A hosszú távú B-sejt-csökkenés következményei gyermekek és serdülők körében nem ismertek.

Neutropenia

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a rituximab csoportban (egy ciklus) lévő betegek 24%-ánál, míg a ciklofoszfamiddal kezelt betegek 23%-ánál alakult ki CTC szerinti 3. vagy annál magasabb fokozatú neutropenia. A rituximabbal kezelt betegnél a neutropenia nem járt a súlyos fertőzések gyakoriságának növekedésével.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban a rituximab-kezelésben részesülő betegek esetében az összes fokozatú neutropenia előfordulása 0%, míg az azatioprinnel kezelt betegek esetében 5% volt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Pemphigus vulgarisban szerzett tapasztalatok

A rituximab pemphigus vulgarisban mutatott összesített biztonságossági profilja 2 klinikai vizsgálat betegeinek adatain és a forgalomba hozatalt követő felügyelet keretében szerzett tapasztalatokon alapul.

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

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

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

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

A PV 1. és 2. vizsgálatban vagy a forgalomba hozatalt követő felügyelet során tapasztalt mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

7. táblázat Mellékhatások a rituximabbal kezelt, PV-ben szenvedő betegeknél a PV 1. vizsgálatban (24. hónapig) és PV 2. vizsgálatban (52. hétig), vagy a forgalombahozatal utáni felügyelet során

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzések	herpeszvírus-fertőzés herpes zoster oralis herpes conjunctivitis nasopharyngitis oralis candidiasis húgyúti fertőzés	Súlyos virális fertőzés ^{1,2} enterovírusos meningoencephalitis ¹
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		bőrpapilloma	
Pszichiátriai kórképek	perzisztáló depressziós zavar	major depresszió ingerlékenység	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	szédülés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		gyomortáji fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia	pruritus urticaria a bőr rendellenessége	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		musculoskeletális fájdalom arthralgia hátfájás	

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Altalános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság gyengeség láz	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakciók ³		
¹ A forgalombahozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ² Lásd még alább a „Fertőzések” című szakaszt. ³ A PV 1. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók közé az egyes infúziók beadása után, a soron következő ellenőrző vizsgálaton összegyűjtött tünetek, valamint az infúzió napján vagy egy nappal az infúzió beadását követően fellépő mellékhatások tartoztak. A leggyakoribb infúziós reakciós tünetek/preferált nomenklatura szerint a PV 1. vizsgálatban a fejfájás, a hidegrázás, a magas vérnyomás, az émelygés, az asthenia és a fájdalom voltak. A leggyakoribb infúziós reakciós tünetek/preferált nomenklatura szerint a PV 2. vizsgálatban a dyspnoe, erythema, hiperhidrózis, kipirulás/hőhullám, hipotenzió/alacsony vérnyomás és kiütés/viszkető kiütés voltak.			

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók

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

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

Fertőzések

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

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

A forgalombahozatalt követően súlyos vírusfertőzésekről számoltak be rituximabbal kezelt PV-s betegeknek.

Laboratóriumi eltérések

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

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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/testfelszín m²) volt, egy CLL-ben szenvedő betegeknél végzett dóziseszkalációs vizsgálatban. Nem azonosítottak további biztonságossági szignált.

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01FA01

Hatásmechanizmus

A Riximyo hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A rituximab specifikusan kötődik a CD20 transzmembrán-antigénhez, mely egy nem-glikozilált foszfoprotein, és mely a pre-B és az érett B lymphocytákon lokalizálódik. Az antigén az összes B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma > 95%-ában expresszálódik.

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

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

Farmakodinámiás hatások

A perifériás B-sejt szám a normális alá csökkent az első rituximab adag beadása után. Hematológiai malignus betegségekben szenvedő betegeken a B-sejtszám normalizálódása a kezelés után 6 hónapon belül megkezdődött, és általában a terápia befejezése után 12 hónapon belül a normál szintre tért vissza, bár ez néhány betegnél tovább tarthat (legfeljebb 23 hónapos medián normalizálódási idő az indukciós kezelés után). Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken azonnali B-sejt depléciót figyeltek meg a perifériás vérben, a két, 14 napos intervallummal adott, 1000 mg-os rituximab adagot követően. A perifériás B-sejt szám a 24. héttől kezdett emelkedni és a periféria újbóli benépesítése bizonyíthatóan a 40. héten volt megfigyelhető a betegek többségénél, attól függetlenül, hogy a rituximabot monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapták. A betegek kis részénél elhúzódó perifériás B-sejt depléción alakult ki, amely fennállt az utolsó rituximab-kezelés után két vagy több éven át. GPA-ban és MPA-ban szenvedő betegeknél két, heti 375 mg/m²-es adag rituximab infúzió után a perifériás B-sejtek száma < 10 sejt/μl-es értékre csökkent, és a legtöbb betegnél ezen az értéken maradt a 6 hónapos időpontig. A betegek többsége (81 %) a 12. hónapra a B-sejtek számának visszatérését mutatta, > 10 sejt/μl értékkel, ami a 18. hónapra tovább növekedett, 87%-ra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai hatásosság és biztonságosság non-Hodgkin-lymphomában (NHL) és chronicus lymphocytás leukaemiában (CLL)

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/m² adagban rituximab intravénás infúziót, hetente egyszer 4 egymást követő hétig. A teljes válaszarány (ORR, overall response rate) a beválasztás szerinti (ITT, intent-to-treat) populációban 48 % volt (95%-os CI 41% – 56%), ebből a teljes válasz (CR, complete response) 6 % és a részleges válasz (PR, partial response) 42 % volt. A várható progresszióig eltelt medián idő (TTP, time to progression) a reagáló betegeken 13,0 hónap volt. Egy alcsoport analízisben az ORR magasabb volt az IWF (International Working Formulation) B, C és D szövettani szubtípusú betegeken, mint az IWF A szubtípusú betegeken (58 % vs. 12 %), és magasabb volt azokon a betegeken, akik legnagyobb léziója < 5 cm vs. > 7 cm, a legnagyobb átmérőt tekintve (53 % vs. 38 %) és nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek kemoszenzitív relapszusa volt szemben a kemorezisztens (a válasz időtartama < 3 hónap) relapszussal (50 % vs. 22 %). Az ORR az előzőleg autolog csontvelő transzplantációval (ABMT, autologous bone marrow transplant) kezelt betegeknél 78 %, míg az ABMT nélküli betegeknél 43 % volt. Sem a nem, sem a kor, sem a lymphoma fokozat, sem a kezdeti diagnózis, sem a betegség nagytömegű, vagy nem nagytömegű volta, sem a normális vagy magas LDH szint, sem extra-nodális betegség jelenléte nem gyakorolt statisztikailag szignifikáns hatást (Fisher exact teszt) a rituximabra adott válaszra. Statisztikailag szignifikáns összefüggést figyeltek meg a válaszarányok és a csontvelő érintettsége között. A csontvelő érintettségével rendelkező betegek 40 %-a, a csontvelő érintettségével nem rendelkező betegek 59 %-a reagált a kezelésre (p = 0,0186). Ezt az eredményt nem erősítette meg egy fokozatos regressziós analízis, melyben a következő faktorokat tekintették prognosztikus faktoroknak: szövettani típus, bcl-2 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/m² 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/m² rituximab intravénás infúziót hetente egyszer négy hétig. Az ORR 36 % (95%-os CI 21% – 51%; CR 3 %, PR 33%) volt, a medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 9,6 hónap (tartomány 4,5 – 26,8 hónap).

Ismételt kezelés, hetente egyszer, 4 hétig

Egy multicentrikus, egykarú vizsgálatban, 58 relapszusba került, vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy follikuláris B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg, akik objektív klinikai választ értek el egy előző rituximab-kúrával, újra kaptak 375 mg/m² rituximab intravénás infúziót hetente, négy hétig. Három beteg már két rituximab-kúrát kapott mielőtt ebben a vizsgálatban részt vett volna, így az ő számukra ez a harmadik kúra volt. Két beteget kétszer kezeltek ismételtén ebben a vizsgálatban. A vizsgált 60 ismételt kezelés esetében az ORR 38 % volt (95%-os CI 26% - 51%; 10% CR, 28% PR), a várható medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 17,8 hónap (tartomány 5,4 – 26,6 hónap). Ez az érték kedvezőbb, mint az előző rituximab-kúra után elért TTP érték (12,4 hónap).

Első kezelés, kemoterápiával kombinálva

Egy nyílt, randomizált vizsgálatban, összesen 322 előzetesen nem kezelt, follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak vagy a CVP kemoterápiát három hetente 8 cikluson keresztül kapó csoportba (ciklofoszfamid 750 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m², legfeljebb 2 mg az 1. napon és prednisonon 40 mg/m²/nap az 1.-5. napig) vagy a 375 mg/m² rituximabot CVP-vel kombináltan kapó csoportba (R-CVP). A rituximabot minden kezelési ciklus 1. napján adták. Összesen 321 beteget kezeltek (162 R-CVP, 159 CVP) és vizsgáltak a hatásosság szempontjából. A betegek követésének medián ideje 53 hónap volt. Az R-CVP kezelés szignifikánsan hatásosabb volt mint a CVP kezelés az elsődleges végpontot, a kezelés hatástalanná válásáig eltelt időt tekintve (27 hónap vs. 6,6 hónap $p < 0,0001$, log-rang-próba). A tumor választ adó (CR, CRu, PR) betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,0001$ Khi-négyzet próba) az R-CVP-csoportban (80,9 %), mint a CVP-csoportban (57,2 %). Az R-CVP-kezelés szignifikánsan meghosszabbította a betegség progressziójáig vagy a halál bekövetkezéséig eltelt időt, mely 33,6 hónap volt a CVP-kezelés során tapasztalt 14,7 hónaphoz képest ($p < 0,0001$, log-rang-próba). Az R-CVP-csoportban a válasz medián időtartama 37,7 hónap volt, míg ez a CVP-csoportban 13,5 hónap volt ($p < 0,0001$, log-rang-próba).

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

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

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

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

EFS – eseménymentes túlélés

TTP – A progresszióig vagy a halálig eltelt idő

PFS – Progressziómentes túlélés

TTF – A kezelés hatástalanná válásáig eltelt idő

Teljes túlélési arány – túlélési arányok az analízisek időpontjában

Fenntartó kezelés

Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus, 3. fázisú vizsgálatban 1193, korábban nem kezelt, előrehaladott follicularis lymphomában szenvedő beteg kapott R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) vagy R-FCM (n = 44) indukciós kezelést a vizsgálóorvos döntése alapján. Összesen 1078 beteg reagált az indukciós kezelésre, akik közül 1018 beteget rituximab fenntartó kezelésre (n = 505) vagy megfigyelésre (n = 513) randomizáltak. A két kezelési csoport a kiindulási jellemzők és a betegség státuszának tekintetében kiegyensúlyozott volt. A rituximab fenntartó kezelés a betegség progressziójáig vagy maximum két éven keresztül kéthavonta egyszer adott, egyetlen rituximab 375 mg/ testfelszín m² infúzióból állt.

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

Az elsődleges analízis során a rituximab fenntartó kezelés hatására szignifikáns előny mutatkozott a másodlagos végpontok, az eseménymentes túlélés (EFS), a következő lymphoma-elleni kezelésig eltelt idő (TNLT), a következő kemoterápiáig eltelt idő (TNCT), valamint a teljes válaszarány (ORR) vonatkozásában (9. táblázat). A vizsgálatba beválasztott betegek kiterjesztett követési periódusából származó adatok (medián követési idő 9 év) megerősítették a rituximab fenntartó kezelés hosszú távú előnyét a PFS (progressziómentes túlélés), az EFS (eseménymentes túlélés), a TNLT (következő lymphoma elleni kezelésig eltelt idő) és a TNCT (következő kemoterápiáig eltelt idő) tekintetében (9. táblázat).

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

	Elsődleges analízis (medián FU: 25 hónap)		Végső analízis (medián FU: 9 év)	
	Megfigyelés N=513	Rituximab N=505	Megfigyelés N=513	Rituximab N=505
Elsődleges hatásosság				
Progressziómentes túlélés (medián)	NR	NR	4,06 év	10,49 év
log-rank p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,50 (0,39 - 0,64)		0,61 (0,52 - 0,73)	
Kockázatsökkenés	50%		39%	
Másodlagos hatásosság				
Teljes túlélés (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-érték	0,7246		0,7948	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,89 (0,45 - 1,74)		1,04 (0,77 - 1,40)	
Kockázatsökkenés	11%		-6%	
Eseménymentes túlélés (medián)	38 hónap	NR	4,04 év	9,25 év
log-rank p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,54 (0,43 - 0,69)		0,64 (0,54 - 0,76)	
Kockázatsökkenés	46%		36%	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 év	NR
log-rank p-érték	0,0003		< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,61 (0,46 - 0,80)		0,66 (0,55 - 0,78)	
Kockázatsökkenés	39%		34%	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 év	NR
log-rank p-érték	0,0011		0,0004	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,60 (0,44 - 0,82)		0,71 (0,59 - 0,86)	
Kockázatsökkenés	40%		39%	
Összesített válaszarány*	55%	74%	61%	79%
p-érték a khi-négyzet tesztből	< 0,0001		< 0,0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2,33 (1,73 - 3,15)		2,43 (1,84 - 3,22)	
Teljes válaszarány (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
p-érték a khi-négyzet tesztből	< 0,0001		< 0,0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2,21 (1,65 - 2,94)		2,34 (1,80 - 3,03)	

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

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

Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus III. fázisú vizsgálatban 465 kiújult/refrakter follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak első lépésben CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon; n = 231) vagy rituximab plusz CHOP (R-CHOP, n = 234) indukciós terápiás csoportba. A két vizsgálati csoport a kiindulási jellemzőket és a betegség státusát tekintve igen hasonló volt. Összesen 334 beteg ért el teljes vagy részleges remissziót az indukciós terápiával. Ezeket a betegeket második lépésben fenntartó rituximab terápiás (n = 167), vagy obszervációs (n = 167) csoportba randomizálták. A fenntartó rituximab-kezelés során a betegek 3 havonta egyetlen 375 mg/testfelszín m² rituximab infúziót kaptak a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két évig.

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

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

	CHOP	R-CHOP	p-érték	Kockázat csökkenés ¹⁾
Primer hatásosság				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Az értékeket a kockázati arányokból számolták.

²⁾ A vizsgáló által értékelt utolsó tumor válasz. A „válasz”-ra vonatkozó „primer” statisztikai teszt a trend teszt volt, CR vs PR vs nincs-válasz (p < 0,0001)

Rövidítések: NA („not available”): nincs adat; ORR („overall response rate”): összesített válaszarány; CR („Complete Response”): teljes válasz; PR („partial response”): részleges válasz

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

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

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt idő (hónapok) a Kaplan Meier módszerrel számítva			Kockázat csökkenés
	Obszerváció (N = 167)	Rituximab (N = 167)	Log-rank p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Össz túlélés	NR	NR	0,0039	56 %
Egy újabb lymphoma-kezelésig eltelt idő	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Betegségmentes túlélés ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Alcsoport analízis PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR nem érték el; ^a: csak CR-t elért betegekre vonatkozik

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

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

Egy randomizált, nyílt vizsgálatban összesen 399 előzőleg nem kezelt diffúz, nagy B-sejtes lymphomában szenvedő idős beteg (60 – 80 év) kapott standard CHOP kemoterápiát (ciklofoszfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m² (legfeljebb 2 mg az első napon) és prednisonon 40 mg/m²/nap az 1 – 5. napon) 3 hetente nyolc cikluson keresztül, vagy rituximab 375 mg/m² plusz CHOP (R-CHOP) kezelést. A rituximabot 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 válszarány 8 ciklus után 76,2 % volt az R-CHOP-csoportban és 62,4 % a CHOP-csoportban ($p = 0,0028$). A betegség progressziójának rizikója 46 %-kal, a visszaesés rizikója 51 %-kal csökkent. Minden beteg-alcsoportban (nem, kor, korhoz igazított IPI, Ann Arbor stádium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-tünetek, nagy tumor tömegű betegség, extra-nodális helyek, csontvelő érintettsége) az eseménymentes túlélés és össz túlélés rizikó aránya (az R-CHOP CHOP-hoz hasonlítva), 0,83, ill. 0,95 alatt volt. Az R-CHOP kezelés az eredmények javulását váltotta ki mind a kis-rizikójú, mind a nagy-rizikójú betegeken a korhoz igazított IPI szerint.

Klinikai laboratóriumi megfigyelések

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

Chronicus lymphocytás leukaemia

Két nyílt, randomizált vizsgálatban összesen 817, korábban nem kezelt, és 552 relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő beteget randomizáltak 4-hetente, 6 cikluson keresztül kapott FC kemoterápiára (fludarabin 25 mg/m², ciklofoszfamid 250 mg/m², 1-3. napokon) vagy rituximab és FC kombinációs kezelésre (R-FC). A rituximabot 375 mg/m² adagban alkalmazták az első ciklus során a kemoterápiát megelőző napon, és 500 mg/m² adagban a további kezelési ciklusok első napján. A relapszusos/refrakter CLL vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel kezeltek, vagy akik refrakternek bizonyultak (nem értek el legalább 6 hónapos részleges remissziót) a fludarabinra vagy bármelyik nukleozid analógra. A hatásosságot összesen 810 beteg (403 R-FC, 407 FC) esetében vizsgálták az első vonalbeli kezelésnél (12a. és 12b. táblázat) és 552 beteg esetében (276 R-FC, 276 FC) a relapszusos/refrakter vizsgálatban (13. táblázat).

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

12a. táblázat CLL első vonalbeli kezelése

A rituximab és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése a csak FC-kezeléssel szemben - medián megfigyelési idő: 48,1 hónap

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő (hónapok) Kaplan-Meier-féle becslése			Kockázat csökkenés
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank 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 khi-négyzet próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el; n.a.: nem értelmezhető

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

**: csak a CR-t elért betegekre vonatkozik

12b. táblázat CLL első vonalbeli kezelése

Progressziómentes túlélés relatív házardok a Binet stádium szerint (beválasztás szerinti populáció, ITT) – 48,1 hónapos medián megfigyelési idő

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

CI: Konfidenciaintervallum

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

13. táblázat Relapszusos/refrakter CLL 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 (hónapok) Kaplan-Meier-féle becslése			Kockázat csökkenés
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank 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 kezelésig eltelt idő	34,2	NR	0,0024	35%

A választarány és a CR arány analízise khi-négyzet próba alkalmazásával történt.

*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz), PR-t elért betegekre vonatkozik, NR: nem érték el n.a.: nem értelmezhető

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

Más, támogató jellegű vizsgálatok adatai, ahol a rituximabot más kemoterápiákkal való kombinációkban alkalmazták (így pl. CHOP, FCM, PC, PCM, bendamuszin és kladribin) előzetesen nem kezelt és/vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél, szintén magas összesített választarányt mutattak, valamint magasabb progressziómentes túlélési arányokat, bár mérsékelten magasabb toxicitással (különösen myelotoxicitással). Ezek a vizsgálatok alátámasztják a rituximab bármilyen kemoterápiával történő együttes alkalmazását.

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

Gyermekek és serdülők

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

A két vizsgálati kar az LMB (LMB kemoterápia) és az R-LMB (LMB kemoterápia rituximabbal) volt, amelyek jól kiegyensúlyozottak voltak a kiindulási jellemzők tekintetében. A betegek medián életkora az LMB karon, illetve az R-LMB karon 7, illetve 8 év volt. A betegek körülbelül fele tartozott a B csoportba (50,6% az LMB karon és 49,4% az R-LMB karon), 39,6%-uk tartozott a C1 csoportba mindkét karon, valamint 9,8%-uk, illetve 11,0%-uk tartozott a C3 csoportba az LMB-, illetve az R-

LMB karon. A Murphy-féle besorolás alapján a betegek többsége vagy BL III. stádiumú (45,7% az LMB karon és 43,3% az R-LMB karon), vagy BAL, KIR-negatív (21,3% az LMB karon és 24,4% az R-LMB karon) volt. A betegek kevesebb mint felénél (45,1% mindkét karon) állt fenn csontvelői érintettség, és a betegek többségénél (72,6% az LMB karon és 73,2% az R-LMB karon) nem állt fenn KIR-érintettség. Az elsődleges hatásossági végpont az EFS volt, az esemény következő meghatározásával: progresszív betegség, relapszus, második malignitás, bármely ok miatti halálozás, illetve a válasz elmaradása (életképes sejteket észlelnek a reziduumban a második CYVE kezelési ciklust követően), amelyik hamarabb bekövetkezik. A másodlagos hatásossági végpontok az OS és a CR (teljes remisszió) voltak.

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

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

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

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

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől follicularis lymphómában és CLL-ben, valamint gyermekpopulációban a születéstől számított <6 hónapos korig CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphoma esetén. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság rheumatoid arthritisben

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

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

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

A betegség aktivitásának változása

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

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

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

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

[†]Eredmény a 24. héten

Szignifikáns különbség a placebo+MTX csoporthoz képest az elsődleges végpontnál: *** $p \leq 0,0001$

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

Radiológiai vizsgálattal kimutatható válasz

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

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

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

	Placebo+MTX	Rituximab+MTX 2 × 1000 mg
1. vizsgálat	(n = 184)	(n = 273)
Kiinduláshoz viszonyított átlagos változás:		
Módosított Sharp összpontszám	2,30	1,01*
Erózió pontszám	1,32	0,60*
Ízületi rés szűkületi pontszám	0,98	0,41**
Radiológiai változást nem mutató betegek aránya	46 %	53 %, NSz
Erozív változást nem mutató betegek aránya	52 %	60 %, NSz*

Az 1. vizsgálatban az eredetileg placebo+MTX csoportba került betegek közül 150 beteg kapott az első év végéig legalább egy RTX+MTX kúrát *p< 0,05; **p< 0,001, Rövidítés: NSz, nem szignifikáns

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

Fizikai funkciók és életminőségi változások

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

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

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

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

†Végpont a 24. héten

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

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

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

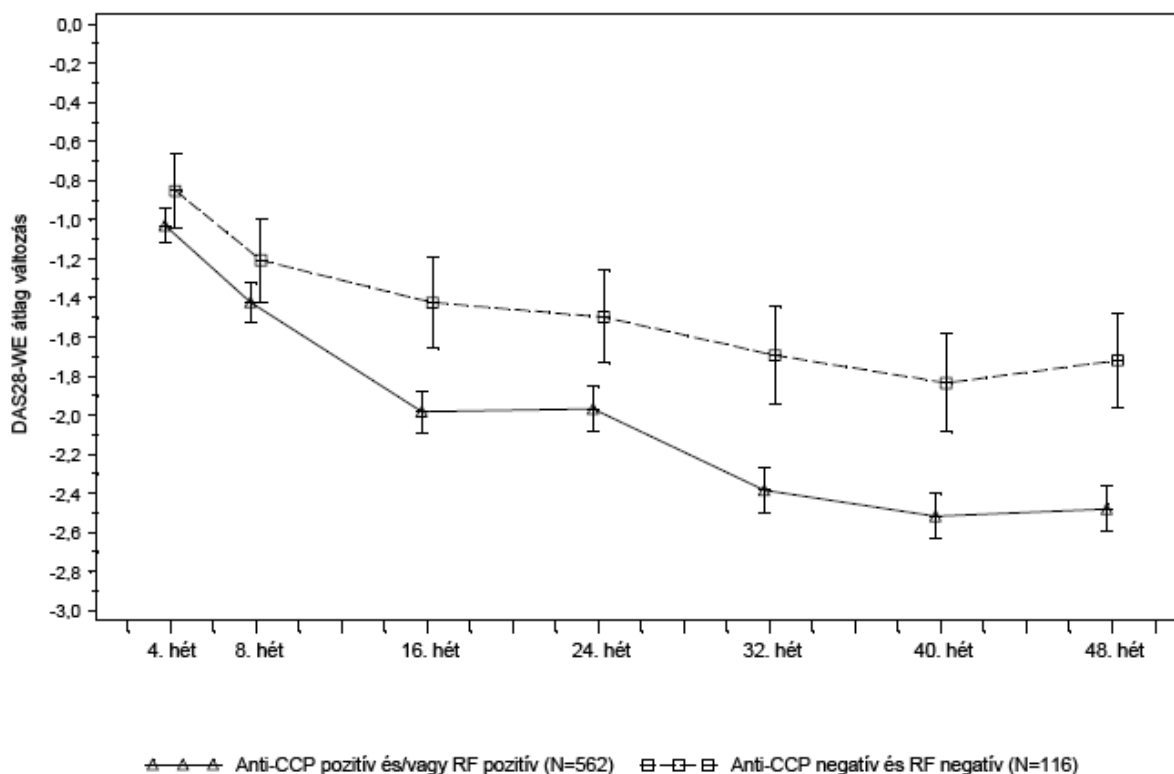
A rituximabbal kezelt betegeknél a hatásossági végpontokat a kezelés elkezdése előtti autoantitest státusz szerint elemezték. A kiinduláskor RF és/vagy anti-CCP szeropozitivitást mutató betegeknél az ACR20 és 50 válasz elérésének valószínűsége szignifikánsan nagyobb volt a 24. héten, mint a szeronegatív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

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

	24. hét		48. hét	
	Szeropozitív (n = 514)	Szeronegatív (n = 106)	Szeropozitív (n = 506)	Szeronegatív (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR válasz (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-WE átlagos változása	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

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

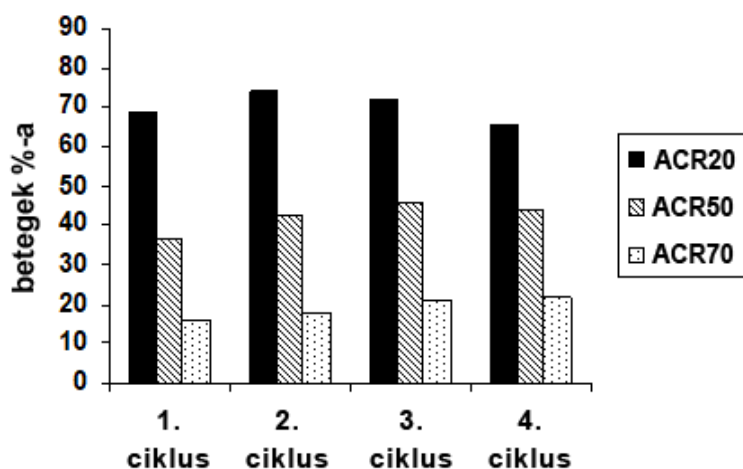
1. ábra A DAS28-WE-nek a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított változása, kiindulási autoantitest-státusz szerint



Hosszútávú hatásosság ismételt kezelése során

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

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



Klinikai laboratóriumi eltérések

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől autoimmun arthritisben. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság polyangiitis granulomatosában (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA)

A remissziós kezelés indukciója felnőtteknél

A GPA/MPA 1. vizsgálatba összesen 197, 15 évnél idősebb, súlyos, aktív GPA-ban (75 %) és MPA-ban (24 %) szenvedő beteget választottak be és kezeltek egy aktív komparátoros, randomizált, kettős-vak, placebokontrollos, 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/m²) 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 vonatkozó 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 (19. táblázat). A hatásosságot vizsgálták az újonnan diagnosztizált betegek és a visszaeső betegek esetén (20. táblázat).

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

	Rituximab (n = 99)	Ciklofoszfamid (n = 98)	Kezelési különbség (rituximab- ciklofoszfamid)
Arány	63,6%	53,1%	10,6% 95,1 % ^b CI (-3,2 % - 24,3 %) ^a
CI = konfidenciaintervallum * A legrosszabb eset imputálása ^a Az egyenértékűség (non-inferior) igazolásra került, mert az alsó határérték (- 3,2 %) magasabb volt mint az előre meghatározott egyenértékűségi határsáv (- 20 %). ^b A 95,1 %-os konfidencia szint egy további, 0,001 alfa értéket tükröz, ami érthetővé teszi az interim hatásossági analízist.			

20. táblázat Teljes remisszió a 6. hónapban betegség státuszonként

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

A legrosszabb eset imputációja a hiányzó adatokkal rendelkező betegekre vonatkozik.

Teljes remisszió a 12. és a 18. hónapban

A rituximab csoportban a betegek 48 %-a ért el teljes remissziót 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 kezeltek) 39 %-a ért el teljes remissziót a 12. hónapban és a betegek 33 %-a ért el teljes remissziót a 18. hónapban). A 12. hónaptól a 18. hónapig 8 replasztust észleltek a rituximab csoportban, míg 4 relapszust a ciklofoszfamid-csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok

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

Fenntartó remissziós kezelés felnőtteknél

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

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

Minden beteget a 28. hónapig követtek (az utolsó rituximab-infúzió után 10, illetve az utolsó azatioprin-dózis után 6 hónapig). Minden olyan betegnél, akinél a CD4 + T-lymphocytaszám kisebb volt, mint 250/mm³ kötelező volt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia profilaxis.

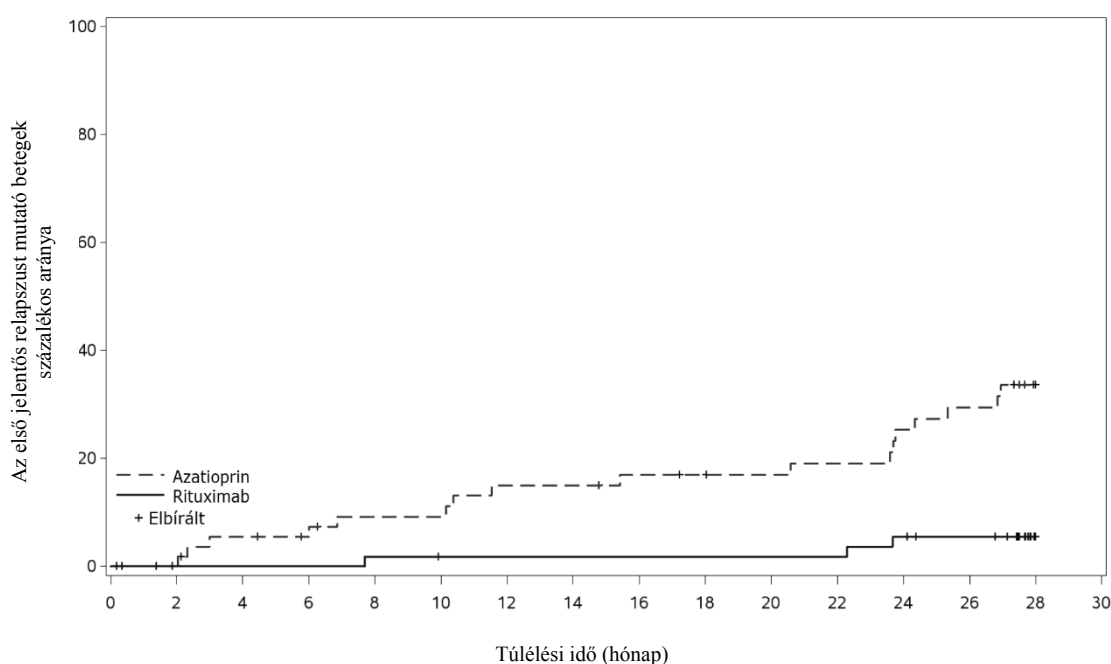
Az elsődleges eredményességi mutató a jelentős relapszusok aránya volt a 28. hónapban.

Eredmények

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

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

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



A jelentős relapszust mutató betegek száma															
Azathioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Kockázatnak kitett betegek száma															
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

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

Laboratóriumi értékelések

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

Gyermekek és serdülők

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

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

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

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

Kumulatív glükokortikoid dózis (intravénás és per os) a 6. hónapban:

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

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

Utánpótlás kezelése

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

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

Klinikai vizsgálati vizit	A PVAS-remisszióban* lévő reszponderek száma (válaszarány [%]) n = 25	95%-os CI ^a
1. hónap	0	0,0% - 13,7%
2. hónap	1 (4,0%)	0,1% - 20,4%
4. hónap	5 (20,0%)	6,8% - 40,7%
6. hónap	13 (52,0%)	31,3% - 72,2%
12. hónap	18 (72,0%)	50,6% - 87,9%
18. hónap	18 (72,0%)	50,6% - 87,9%
*PVAS-remisszió: 0 értékű PVAS és a glükokortikoid sikeres csökkentése napi 0,2 mg/ttkg ig (vagy napi 10 mg-ig, amelyik kisebb) az értékelési időpontban. ^aA hatásossági végpontok feltáró jellegűek, formális statisztikai próbát ezekre a végpontokra nem végeztek A rituximab-kezelés (375 mg/m² × 4 infúzió) a 6. hónapig minden betegnél azonos volt. A 6. hónap után az utánkövető kezelés a vizsgáló orvos megítélése alapján történt.		

Laboratóriumi értékelések

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

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság pemphigus vulgarisban (PV)

PV 1. vizsgálat (ML22196)

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

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

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

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

A PV 1. vizsgálat eredményei

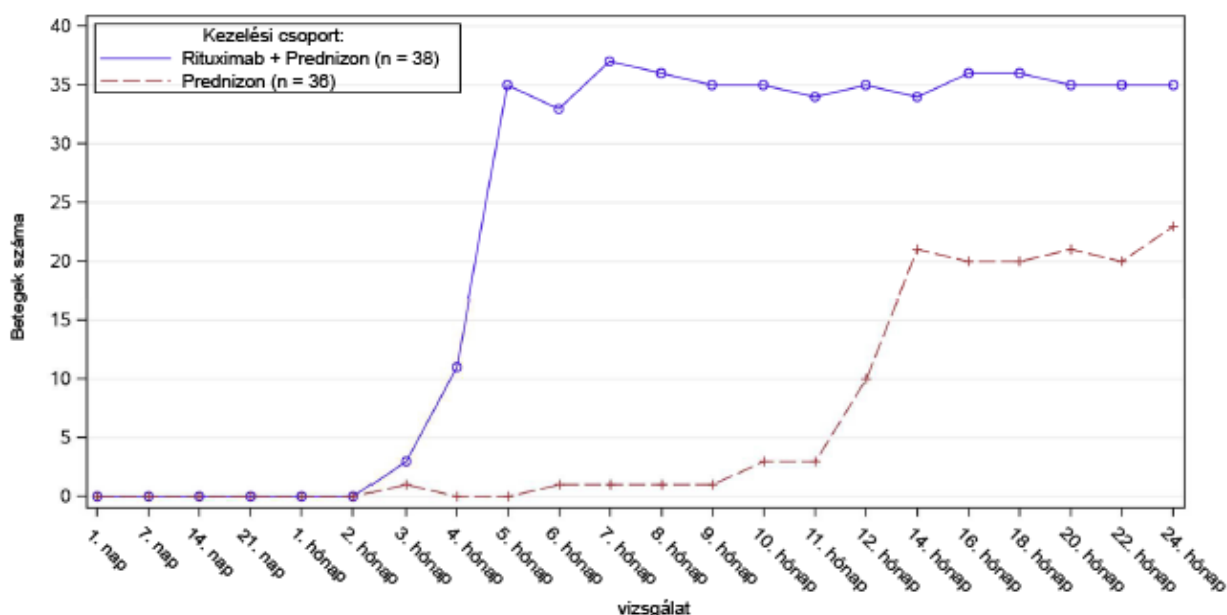
A vizsgálat PV-ben szenvedő betegeknél a rituximab és alacsony dózisú prednizon-kezelés statisztikailag szignifikáns eredményt mutatott a standard dózisú prednizzonnal szemben, a CROff ≥ 2 hónap 24. havi elérése tekintetében (lásd 22. táblázat).

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

	Rituximab + prednizon N = 38	Prednizon N = 36	p-érték ^a	95%-os CI ^b
Válaszadók száma (válaszarány [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4, - 76,5)
^a A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik mid-p korrekcióval				
^b 95%-os konfidenciaintervallum a Newcombe-intervallummal korrigálva				

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

4. ábra Azoknak a betegeknek a száma, akiknél a kortikoszteroid-kezelést leállították, vagy minimális kortikoszteroid-kezelést (≤ 10 mg/nap) kaptak, az idő függvényében



Post hoc retrospektív laboratóriumi értékelések

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

PV 2. vizsgálat (WA29330)

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

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

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

A PV 2. vizsgálat eredményei

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

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

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

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

Minden másodlagos paraméter analízise (beleértve a kumulatív orális kortikoszteroid-dózist, a betegség-fellángolások teljes számát és az egészséggel összefüggő életminőség változását, melyet a Bőrgyógyászati Életminőség Index-szel [Dermatology Life Quality Index] mértek) igazolta a

rituximab statisztikailag szignifikáns eredményeit az MMF-el szemben. A másodlagos végpontok tesztje kontrollálva volt multiplicitás miatt.

Glükokortikoid-expozíció

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

Betegséggfellángolások

A rituximabbal kezelt csoportjában a teljes betegséggfellángolási szám szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MMF-csoportban (6 vs. 44, $p<0,0001$), és a rituximab-csoportban kevesebb volt az olyan beteg is, akinek volt legalább egy betegséggfellángolása (8,1% vs. 41,3%).

Laboratóriumi értékelések

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Non-Hodgkin-lymphoma (NHL) felnőtteknél

Kétszázkilencvennyolc olyan NHL-ben szenvedő beteg populáció farmakokinetikai analízise alapján, akik egyszer vagy többször kaptak rituximab infúziót önmagában vagy CHOP terápiával kombinálva (az alkalmazott rituximab-dózisok 100-500 mg/m² között voltak), a típusos populációs becsült érték a rituximab nem-specifikus clearance-re (CL₁) vonatkozóan 0,14 l/nap, a specifikus clearance-re (CL₂) vonatkozóan - melyet valószínűleg a B-sejtek vagy a tumor terhelés befolyásolhat - 0,59 l/nap, és a megoszlási térfogat centrális kompartmentjére (V₁), vonatkozóan 2,7 l volt. A rituximab becsült medián terminális eliminációs felezési ideje 22 nap (tartomány 6,1-52 nap) volt. A kiindulási CD19-pozitív sejtszám és a mérhető tumor léziók nagysága bizonyos mértékben hozzájárult a rituximab CL₂ variabilitásához, 161 olyan beteg adatai alapján, akiket 375 mg/m² adaggal, intravénás infúzióban kezelték 4 hétig hetente egyszer. A nagyobb CD19-pozitív sejtszámmal vagy tumor léziókkal rendelkező betegek CL₂ értéke magasabb volt. Azonban a CL₂ inter-individuális variabilitásának jó része megmaradt a CD19-pozitív sejtszámmal és a tumor lézió méretével történő korrekció után is. A V₁ a testfelszíntől és a CHOP terápiától függően változott. A V₁ ilyen variabilitása (27,1 % és 19,0 %), melyhez hozzájárult a testfelszín nagysága (1,53-2,32 m²) és az egyidejű CHOP terápia is, viszonylag kicsi volt. A kor, a nem és a WHO teljesítmény státus nem befolyásolta a rituximab farmakokinetikáját. Ez az analízis azt igazolja, hogy a rituximab dózis módosítása, bármelyik vizsgált változó figyelembevételével, várhatóan nem csökkenti jelentősen a farmakokinetikai variabilitást.

Rituximabot 375 mg/m² adagban alkalmaztak, intravénás infúzióban, hetente egyszer 4 alkalommal 203 olyan NHL-ben szenvedő betegnél, akiket korábban még nem kezelték rituximabbal, és így az átlag C_{max} a negyedik infúzió után 486 µg/ml volt (tartomány 77,5-996,6 µg/ml). A rituximab kimutatható volt a betegek szérumában az utolsó kezelés befejezése után 3-6 hónappal.

Amikor a rituximabot 375 mg/m² adagban, intravénás infúzióban alkalmazták hetente egyszer, 8 alkalommal 37 NHL-ben szenvedő betegnél, az átlag C_{max} minden egymást követő infúzió után növekedett, az átlag 243 µg/ml-ről kiindulva (tartomány 16-582 µg/ml) 550 µg/ml-re (tartomány 171-1177 µg/ml) emelkedett a nyolcadik infúzió után.

A rituximab farmakokinetikai profilja, 375 mg/m² adagot 6 infúzióban adva 6 ciklus CHOP kemoterápiával kombinálva, hasonló volt az önmagában adott rituximab profiljához.

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

A DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek klinikai vizsgálatában a farmakokinetikát egy legalább 3 éves betegből álló, 35 fős alcsoportban vizsgálták. A farmakokinetika összehasonlítható volt a két korcsoport (≥ 3 – <12 évesek, illetve ≥ 12 – <18 évesek) között. Miután mindkét indukciós ciklus (1. és 2. ciklus) során két-két intravénás rituximab 375 mg/m^2 infúziót adtak be, amelyet egy-egy rituximab 375 mg/m^2 intravénás infúzió követett a konszolidáló ciklusokban (3. és 4. ciklus), a maximális koncentráció a negyedik infúzió (2. ciklus) után volt a legmagasabb $347 \text{ mikrogramm/ml}$ -es mértani átlaggal; ezután alacsonyabb maximumkoncentráció-mértani átlagok alakultak ki (4. ciklus: $247 \text{ mikrogramm/ml}$). Ezzel az adagolási renddel fennmaradtak a mélyponti szintek (mértani átlagok: $41,8 \text{ mikrogramm/ml}$ (adagolás előtt a 2. ciklusban; 1 ciklus után), $67,7 \text{ mikrogramm/ml}$ (adagolás előtt a 3. ciklusban; 2 ciklus után) és $58,5 \text{ mikrogramm/ml}$ (adagolás előtt a 4. ciklusban; 3 ciklus után)). Az eliminációs felezési idő mediánja 3 éves és idősebb gyermek- és serdülőkorú betegeknél 26 nap volt.

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

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

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

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

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

CLL

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

Rheumatoid arthritis

A két hét különbséggel adott két 1000 mg -os rituximab intravénás infúzió után az átlagos terminális felezési idő 20,8 nap (tartomány: 8,58-35,9 nap), az átlagos szisztémás clearance $0,23 \text{ l/nap}$ (tartomány: $0,091$ – $0,67 \text{ l/nap}$) és az átlagos egyensúlyi megoszlási térfogat $4,6 \text{ l}$ (tartomány: $1,7$ – $7,51 \text{ l}$) volt. Ugyanezeknek az adatoknak a populációs farmakokinetikai analízise során hasonló átlagos értékeket kaptak a szisztémás clearance-re és a felezési időre ($0,26 \text{ l/nap}$ és $20,4 \text{ nap}$) vonatkozóan. A populációs kinetikai analízis kimutatta, hogy a testfelszín (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 májbetegéken 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 2×500 mg-os adagnál 157–171 $\mu\text{g/ml}$, a 2×1000 mg-os adagnál pedig 298–341 $\mu\text{g/ml}$ volt. A második infúzió után az átlagos C_{max} -érték a 2×500 mg-os adagnál 183 – 198 $\mu\text{g/ml}$, a 2×1000 mg-os adagnál pedig 355 – 404 $\mu\text{g/ml}$ volt. Az átlagos terminális felezési idő 2×500 mg-os adagnál 15-16 nap, a 2×1000 mg-os adagnál pedig 17–21 nap volt. Mindkét adagnál az átlagos C_{max} -érték a második infúzió után 16–19%-kal volt magasabb, mint az első infúzió után.

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

Az anti-TNF kezelésre nem megfelelő módon reagáló betegeknél, ugyanazon adagolási protokoll után (2×1000 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 (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

Felnőtt betegek

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

Gyermekek és serdülők

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

Pemphigus vulgaris

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

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

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Nem végeztek standard mutagenitási vizsgálatokat, mivel ezek a vizsgálatok nem relevánsak ennél a molekulánál. Hosszútávú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek állatokon a rituximabbal. Nem vizsgálták specifikusan a rituximab termékenységre gyakorolt hatását. Általános toxicitási vizsgálatokban cynomolgus majmokon nem észleltek a hím vagy nőstény reproduktív szervekre gyakorolt negatív hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Trinátrium-citrát (E331)
poliszorbát 80 (E433)
nátrium-klorid
nátrium-hidroxid (a pH beállításához) (E524)
sósav (a pH beállításához) (E507)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

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

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év, 2 °C – 8 °C-on.

A Riximyo legfeljebb 30 °C-on, egyszer 7 napos időtartamig tárolható, az eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Az új lejárati időt rá kell írni a dobozra. A Riximyo-t a hűtőből történt kivételt követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre.

Hígított gyógyszer

- Aszeptikus körülmények között, nátrium-klorid oldattal végzett hígítás után:
A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal hígított Riximyo kémiai és fizikai stabilitása:
 - 2 °C – 8 °C-on 30 napon át, ezt követően szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) 24 órán, illetve
 - fénytől védett helyen $\leq 30\text{ °C}$ -on 7 napon át igazolt.
- Aszeptikus körülmények között, glükózoldattal végzett hígítás után:
Az 5%-os glükózoldattal hígított Riximyo kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C-on 24 órán át, ezt követően szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) 12 órán át igazolt.

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.
Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A bontatlan injekciós üveg hűtőszekrényen kívüli tárolására vonatkozó előírásokat illetően lásd a 6.3 pontban.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es injekciós üveg: Butil-gumidugóval ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, mely 100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml-ben. Egy csomagolási egységben 2 vagy 3 injekciós üveg van.

50 ml-es injekciós üveg: Butil-gumidugóval ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, mely 500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml-ben. Egy csomagolási egységben 1 vagy 2 injekciós üveg van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

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

A Riximyo steril, tartósítószer mentes, pirogén mentes oldat, egyszerhasználatos injekciós üvegben található. A Riximyo elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.

A szükséges mennyiségű Riximyo-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 baktériumellenes tartósítószert 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 gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Riximyo 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

EU/1/17/1184/001

EU/1/17/1184/002

Riximyo 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

EU/1/17/1184/003

EU/1/17/1184/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. június 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. február 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- 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 GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSZTRIA

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
NÉMETORSZÁG

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSZTRIA

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

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 (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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 (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Non-Hodgkin-lymphoma (NHL) és krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL) indikációkhoz:

A gyógyszerelési hibák kockázatának csökkentése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következőket kell biztosítani minden orvos számára, aki várhatóan Riximyo-t rendel NHL/CLL indikáció esetén:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi dolgozókat figyelmeztető kártya a Riximyo helyes alkalmazásáról

Az „Egészségügyi dolgozókat figyelmeztető kártya a Riximyo helyes alkalmazásáról” a következő főbb elemeket tartalmazza:

- Figyelmeztetés a Riximyo kizárólagos intravénás alkalmazásáról és javaslatok arra vonatkozóan, hogyan biztosítható az alkalmazás ezen módja

Nem onkológiai indikációkhoz:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következőket kell biztosítani minden orvos számára, aki várhatóan Riximyo-t rendel nem onkológiai indikáció esetén:

- Alkalmazási előírás

A Betegfigyelmeztető kártya a dobozba kerül.

A Riximyo „Betegfigyelmeztető kártya” a következő főbb elemeket tartalmazza:

- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy a kártyát mindig magukkal kell vinniük és meg kell mutatniuk minden kezelést végző egészségügyi szakembernek
- Figyelmeztetés a fertőzések és PML kockázatára, valamint azok tüneteire
- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy betegeknek kezelőorvosukhoz kell fordulniuk, ha tünetek jelentkeznek

A „Betegfigyelmeztető kártya” tartalmát azok kiküldése előtt jóváhagyja a nemzeti hatóság. Mivel a „Betegfigyelmeztető kártya” az alkalmazási előírás részeként a külső csomagolásban található, ennek tartalmát az EU/EGT összes hivatalos nyelve esetében központilag határozzák meg, a nemzeti hatóságok további jóváhagyása nélkül.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Riximyo 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg/ml rituximab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trinátrium-citrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
100 mg / 10 ml

2 db 10 ml-es injekciós üveg
3 db 10 ml-es 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, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) egyszer 7 napos időtartamig tárolható, de legfeljebb az eredeti lejárati dátumig.

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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1184/001
EU/1/17/1184/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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)

Riximyo 100 mg steril koncentrátum
rituximab
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A lehúzható matricán feltüntetendő információk

Riximyo 100 mg
rituximab
EXP
Lot

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Riximyo 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg/ml rituximab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trinátrium-citrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
500 mg / 50 ml

1 db 50 ml-es injekciós üveg
2 db 50 ml-es injekciós üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) egyszer 7 napos időtartamig tárolható, de legfeljebb az eredeti lejárati dátumig.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1184/003
EU/1/17/1184/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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)

Riximyo 500 mg steril koncentrátum
rituximab
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg/50 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A lehúzható matricán feltüntetendő információk

Riximyo 500 mg
rituximab
EXP
Lot

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA SZÖVEGE NEM ONKOLÓGIAI INDIKÁCIÓKBAN KEZELT BETEGEK RÉSZÉRE

<u>Riximyo Betegfigyelmeztető kártya nem onkológiai betegségekben szenvedő betegek részére</u> Miért kaptam ezt a kártyát? Ez a gyógyszer fogékonyabbá teheti Önt a fertőzésekkel szemben. Ez a figyelmeztető kártya ismerteti Önnel, hogy • Mit kell tudnia mielőtt Riximyo-kezelésben részesül. • Melyek a fertőzés jelei. • Mit kell tennie, ha úgy gondolja, hogy fertőzése van. A kártya tartalmazza még a hátoldalon az Ön nevét, valamint kezelőorvosa nevét és telefonszámát. Mit kell tennem ezzel a kártyával? • Tartsa mindig magánál ezt a kártyát - például a levéltárcájában vagy pénztárcájában. • Mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, egészségügyi szakembernek vagy fogorvosnak is, aki az Ön kezelésében részt vesz - ne csak a Riximyo-t felíró szakorvosnak. Tartsa meg ezt a kártyát az utolsó Riximyo-adag beadását követő 2 éven keresztül. Ennek az az oka, hogy a mellékhatások néhány hónappal a kezelés után is kialakulhatnak. Mikor nem kaphatok Riximyo-t? Nem kaphat Riximyo-kezelést, ha Önnek aktív fertőzése vagy súlyos immunrendszeri betegsége van. Mondja el kezelőorvosának vagy az egészségügyi szakembernek, ha jelenleg az immunrendszerét befolyásoló gyógyszereket, így pl. kemoterápiát kap, vagy a közelmúltban ilyen kezelésben részesült. Melyek a fertőzés jelei? Figyelje a következő, fertőzésre utaló jeleket: • láz vagy tartósan fennálló köhögés • fogyás	Milyen további információkat kell még tudnom? Nagyon ritkán néhány Riximyo kezelt betegnél súlyos fertőzés alakult ki az agyban, amit „progresszív multifokális leukoenkefalopátiának” (PML) neveznek, és amely halálos kimenetelű volt. • A PML tünetei: - zavartság, emlékezetvesztés, gondolkodási zavar - egyensúlyzavar vagy a járásban vagy a beszédben jelentkező zavar - a test egyik oldalán fellépő gyengeség vagy erőcsökkenés - látászavar vagy látásvesztés Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha Ön ezek közül bármelyiket észleli. Mondja el azt is, hogy Riximyo-kezelésben részesül. Hol talállok további információt? További információért olvassa el a Riximyo betegtájékoztatóját. A kezelés időpontjának kezdete és elérhetőségek: A legutolsó infúzió dátuma: _____ Az első infúzió dátuma: _____ Beteg neve: _____ Kezelőorvos neve: _____ Kezelőorvos elérhetősége: _____ Kérjük, figyeljen arra, hogy az Ön által szedett egyéb gyógyszerek listáját mindig vigye magával minden orvosi vizsgálatra. Amennyiben a kártyával kapcsolatban bármilyen kérdése merül fel, forduljon kezelőorvosához vagy az egészségügyi szakemberhez.
---	--

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Riximyo 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Riximyo 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

rituximab

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Riximyo?

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

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Riximyo-t?

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

a) Non-Hodgkin limfóma

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

Felnőtteknél a Riximyo önálló kezelésként vagy más gyógyszerekkel, ún. „kemoterápiával” együtt adható.

A Riximyo a kezdeti kezelés befejezése után 2 évig tartó folyamatos (fenntartó) kezelésre is alkalmazható azoknál a felnőtt betegeknél, akik reagáltak a kezelésre.

Gyermekek és serdülők esetében a rituximabot úgynevezett kemoterápiával kombinációban adják.

b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL)

A krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL) a felnőttkori fehérvérűség leggyakoribb formája. A CLL egy bizonyos nyiroksejtet, 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 szaporodása okozza az Ön tüneteit. A kemoterápiával kombinált Riximyo elpusztítja ezeket a sejteket, melyek aztán biológiai folyamatok révén, fokozatosan eltávoznak a szervezetből.

c) Reumatoid artritisz

A Riximyo-t a reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz) kezelésére alkalmazzák. A reumatoid artritisz az ízületek betegsége. A B-limfociták szerepet játszanak a betegség néhány tünetének kialakulásában. A Riximyo-t olyan reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek alkalmazzák, akik már más gyógyszeres kezelésben részesültek, de ezek hatástalanná váltak, nem értek el megfelelő hatást vagy mellékhatásokat okoztak. A Riximyo-t általában egy metotrexát nevű gyógyszerrel együtt alkalmazzák.

A Riximyo lelassítja az ízületek reumatoid artritisz okozta károsodását és segít abban, hogy napi tevékenységeit könnyebben tudja végezni.

Azok a betegek reagálnak legjobban a Riximyo-ra, akiknél a reuma faktor (RF) és/vagy az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) vérvizsgálati eredménye pozitív volt. Általában mindkét teszt pozitív reumatoid artritiszben és segít a diagnózis megerősítésében.

d) Granulomatózus poliangiitisz (GPA) vagy mikroszkópos poliangiitisz (MPA)

A Riximyo-t a GPA (régábban Wegener granulomatózisnak hívták) és MPA kezelésére alkalmazzák kortikoszteroidokkal együtt adagolva felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.

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

e) Pemfigusz vulgárisz (PV)

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

2. Tudnivalók a Riximyo alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Riximyo-t

- ha allergiás a rituximabra, más rituximabhoz hasonló fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha jelenleg aktív, súlyos fertőzése van;
- ha immunrendszere legyengült;
- ha aktív, súlyos szívelégtelensége vagy súlyos, nem kontrollált szívbetege van, és reumatoid artritiszben, granulomatózus poliangiitiszben, mikroszkópos poliangiitiszben vagy pemfigusz vulgáriszban szenved.

Ne alkalmazza a Riximyo-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 Riximyo-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- ha úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz) van vagy volt régebben. Néhány esetben azoknál a betegeknek, akiknek már volt hepatitisz B -fertőzésük, a betegség újra felléphet, mely nagyon ritkán halálos kimenetelű is lehet. Ezért azokat a betegeket, akiknek volt már hepatitisz B-fertőzésük, a kezelőorvos gondosan ellenőrzi, hogy észlelhetők-e a hepatitisz B aktív tünetei.
- ha valaha szívbetege (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 Riximyo-t. Lehetséges, hogy speciális ellátást fog kapni kezelőorvosától a Riximyo-kezelés alatt.

Beszéljen kezelőorvosával ha azt gondolja, hogy a közeljövőben védőoltásra lehet szüksége, beleértve a külföldi utazások esetén szükséges védőoltásokat is. Néhány védőoltást nem lehet a Riximyo-val egyidejűleg vagy a Riximyo beadását követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a Riximyo-kezelés előtt.

Ha reumatoid arthritisben, granulomatózus poliangiitisben (GPA), mikroszkópos poliangiitisben (MPA) vagy pemfigusz vulgárisban (PV) 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 Riximyo hatást fejt ki, ezért várnia kell, amíg a fertőzés elmúlik, és csak utána kaphat Riximyo-kezelést. Kérjük, azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban sok fertőzésen esett át, és jelenleg súlyos fertőzésekben szenved.

Gyermekek és serdülők

Non-Hodgkin limfóma

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

Granulomatózus poliangiitisz (GPA) vagy mikroszkópos poliangiitisz (PMA)

A rituximab GPA (régábban Wegener-granulomatózisnak hívták) vagy MPA kezelésére alkalmazható 2 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Más betegségekben szenvedő gyermekeknél és fiataloknál a rituximab alkalmazásával kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre.

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

Egyéb gyógyszerek és a Riximyo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy 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 Riximyo befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Továbbá más gyógyszerek befolyásolhatják a Riximyo hatását.

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,

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

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

A Riximyo nagyon kis mennyiségben átjut az anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások nem ismertek, ezért elővigyázatosságból a Riximyo-kezelés alatt és az azt követő 6 hónapig nem ajánlott szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Riximyo nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 52,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként és 263,2 mg nátriumot tartalmaz 50 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,6%-ának (10 ml-es injekciós üveg) és 13,2%-ának (50 ml-es injekciós üveg) felnőtteknél.

A Riximyo poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 7,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként és 35,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 50 ml-es injekciós üvegenként, ami 0,7 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Riximyo-t?

Hogyan kell alkalmazni a Riximyo-t?

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

A Riximyo beadása előtt alkalmazott gyógyszerek

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

Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?

a) Non-Hodgkin-limfóma kezelése

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

b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL) kezelése

Amikor a Riximyo és kemoterápia kombinációjával kezelik, a Riximyo-infúziót az első kezelési ciklus megkezdése előtti napon, majd ezután minden kezelési ciklus első napján fogja kapni, összesen 6 cikluson keresztül. Minden ciklus 28 napig tart. A kemoterápiát a Riximyo-infúzió után kell alkalmazni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy szüksége van-e egyidejű kiegészítő kezelésre.

c) Reumatoid artritisz kezelése

Egy kezelési kúra két infúzióból áll, melyeket 2 hét különbséggel alkalmaznak. A Riximyo-kúra többször ismételtet. Betegségének jeleitől és tüneteitől függően a kezelőorvos dönti el, hogy több Riximyo-t kell-e kapnia. Ez több hónap múlva is megtörténhet.

d) A granulomatózus poliangiitisz (GPA) vagy mikroszkópos poliangiitisz (MPA) kezelése

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

e) A pemfigusz vulgárisz (PV) kezelése

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

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

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 infúzió beadása során vagy utána 24 órán belül láz, hidegrázás és reszketés jelentkezhet. Kevésbé gyakran, néhány beteg esetében fájdalom az infúzió beadásának helyén, a bőr felhólyagosodása, viszketés, hányinger, fáradtság, fejfájás, légszomj, vérnyomásemelkedés, zihálás, torokfájás, nyelv- vagy torokduzzanat, orrfolyás vagy orr-viszketés, hányás, kipirulás, szapora szívverés, szívroham vagy alacsony vérlemezkeszám fordult elő. Ha már korábban szívbetegsége vagy anginája volt, ezek a panaszok rosszabbodhatnak. **Azonnal szóljon az infúziót beadó személynek**, ha ön vagy gyermeke ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, mivel szükséges lehet az infúzió beadásának lassítása vagy leállítása. Kiegészítő kezelésként lehet, hogy egy antihisztamint (allergia ellenes gyógyszert) vagy paracetamolt (fájdalom- és lázcsillapítót) kell kapnia. Amikor tünetei megszűnnek vagy enyhülnek, az infúzió beadása folytatható. A tünetek gyakorisága a második infúzió során csökken. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Riximyo-kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

Fertőzések

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

- láz, köhögés, torokfájás, vizelet ürítésekor égő érzés vagy gyengének érzi magát vagy rossz a közérzete,
- emlékezetvesztés, gondolkodási zavar, járászavar vagy látásvesztés – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés jelei lehetnek, amely halálos kimenetelű volt (progresszív multifokális leukoencefalopátia vagy PML),
- láz, fejfájás és nyakmerevség, koordinációs zavarok (ataxia), személyiségváltozás, hallucinációk, megváltozott tudatállapot, görcsrohamok vagy kóma – ezek hátterében súlyos agyi fertőzés (enterovírusos meningoencephalitis) állhat, ami halálos kimenetelű lehet.

A Riximyo-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést.

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

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

Bőrreakciók

Nagyon ritkán a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép jelentkezik, 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 jelentkezik. **Mondja el azonnal kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket tapasztalja.**

Egyéb mellékhatások

a) Ha ön vagy gyermeke non-Hodgkin-limfóma (NHL) vagy a krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL) miatt áll kezelés alatt

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

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

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

- vérmérgezés (szepszis), tüdőgyulladás, övsömör, nátha, hörgőgyulladás, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, melléküreggyulladás, hepatitisz B,
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- magas vércukorszint, testtömegcsökkenés, duzzanat az arcon és a testen, emelkedett „LDH” enzimszint a vérben, alacsony kalciumszint a vérben,
- szokatlan érzések a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, szúró, égő érzés, borzongás érzés a bőrön, tapintásérzés csökkenése,
- nyugtalanság, elalvási nehézségek,
- az arc vagy a bőr egyéb területeinek kipirulása a vérerek kitágulása miatt,
- szédülés, szorongás,
- fokozott könnytermelés, könnycsatorna -eltérés, gyulladt szem (kötőhártya gyulladás),
- fülcsengés, fülfájás,
- szívbetegek (szívroham, szívritmuszavar, kórosan szapora szívverés),
- magas vagy alacsony vérnyomás, felállást követően kialakuló vérnyomáscsökkenés,
- a légutakban lévő izmok összehúzódása, amely sípoló légzést okoz (hörgőszűkület), a tüdő, a torok és/vagy az orrmelléküregek gyulladása vagy irritációja, légszomj, orrfolyás,
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a torok és a száj irritációja és/vagy kifelélyesedése, 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,
- tumorfájdalom,
- általános rossz közérzet vagy nyugtalanság, fáradtság érzet, remegés, influenza tünetei,
- többszervi elégtelenség.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- egyes ellenanyagok (az ún. immunglobulinok - IgM) szintjének átmeneti emelkedése a vérben, a pusztuló ráksejtek lebomlása okozta kémiai eltérések a vérben,
- idegkárosodás a karokon és a lábakon, az arc bénulása (paralízis),
- szívelégtelenség,
- a vérerek gyulladása, beleértve azokat is, melyek bőrtüneteket okoznak,
- légzési elégtelenség,
- a bélfal károsodása (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 mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a fehérvérsejtek számának később bekövetkező csökkenése,
- a vérlemezék számának csökkenése közvetlenül az infúzió után, amely megszűnhet, de ritkán halálos kimenetelű is lehet,
- hallásvesztés, egyéb érzékek kiesése,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladása (enterovírusos meningoencephalitis).

Non-Hodgkin-limfómában (NHL) szenvedő gyermekek és serdülők:

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

b) Reumatoid artritisz kezelése

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

- fertőzések, mint tüdőgyulladás (baktériumok okozta),
- fájdalmas vizelet (húgyúti fertőzés),
- allergiás reakciók, melyek leggyakrabban az infúzió alatt alakulnak ki, de kialakulhatnak az infúzió után 24 órán belül is,
- vérnyomásváltozás, émelygés, bőrkiütés, láz, viszkető érzés, orrfolyás vagy orrdugulás és tüsszentés, remegés, szapora szívverés és fáradtság,
- fejfájás,
- változások a kezelőorvos által kért laboratóriumi vizsgálatokban. Ez magában foglalja néhány különleges fehérje (immunglobulinok) szintjének csökkenését a vérben, melyek segítenek a fertőzésekkel szembeni védekezésben.

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

- fertőzések, mint hörgőgyulladás (bronhitisz),
- feszülés vagy lüktető fájdalom az orr, orcák és szemek mögött (orrmelléküreggyulladás), hasi fájdalom, hányás és hasmenés, légzési problémák,
- a láb gombás fertőzése,
- emelkedett koleszterinszint a vérben,
- érzészavar a bőrön, mint zsibbadás, bizsergés, tűszúrásszerű érzés, égő érzés, isiász, migrén, szédülés,
- hajhullás,
- szorongás, depresszió,
- gyomorégés, hasmenés, reflux (gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe), a torok és a száj irritációja és/vagy kifeléyesedése,
- hasi fájdalom, hát-, izom- és/vagy ízületi fájdalom.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- folyadékgyülem az arc és a test egyéb részein,
- a tüdők és torok gyulladása, irritációja és/vagy szorító érzése, köhögés,
- bőrreakciók, mint csalánkiütés, viszketés és bőrkütiés,
- allergiás reakciók, mint sípoló légzés vagy légszomj, az arc és a nyelv duzzanata, ájulás.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- egy tünetegyüttes megjelenése néhány héttel a rituximab infúzió után, ami allergiaszerű reakciókból áll, mint kiütés, viszketés, ízületi fájdalom, duzzadt nyirokmirigyek és láz,
- 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.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos vírusfertőzés,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladása (enterovírusos meningoencephalitis).

A további ritkán jelentett rituximab-mellékhatások közé tartozik a fehérvérsejtek (neutrofilok) számának csökkenése a vérben, melyek segítenek legyőzni a fertőzéseket. Néhány fertőzés súlyos lehet (lásd a **Fertőzések** pontban feltüntetett információkat ebben a fejezetben).

c) Ha Ön vagy gyermeke granulomatózus poliangiitisz (GPA) vagy mikroszkópos poliangiitisz (MPA) miatt áll kezelés alatt

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

- fertőzések, mint 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 hátfájalom,
- izomrángás vagy remegés,
- szédülés,
- remegés (reszketés, gyakran a kézen),
- alvászavar (álmatlanság),
- a kezek vagy bokák duzzanata.

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

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

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveken vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhet,
- egy korábbi hepatitisz B-fertőzés újbóli megjelenése.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos vírusfertőzés,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladás (enterovírusos meningoencephalitis).

Granulomatózus poliangiitiszben (GPA) vagy mikroszkópos poliangiitiszben (MPA) szenvedő gyermekek és serdülők

Általánosságban a GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonló típusúak voltak a GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtteknél tapasztaltakhoz. A leggyakrabban észlelt mellékhatások a fertőzések, allergiás reakciók és a hányinger voltak.

d) A pemfigusz vulgárisz kezelése

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

- allergiás reakciók, amelyek leginkább az infúzió alatt jelentkeznek, de legfeljebb 24 órával az infúzió beadását követően is előfordulhatnak,
- fejfájás,
- fertőzések, például mellkasi fertőzés,
- hosszú ideig fennálló depresszió,
- hajhullás.

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

- fertőzések, például nátha, herpesz fertőzések, szemfertőzés, szájpenész és húgyúti fertőzések (fájdalmas vizeletürítés),
- kedélybetegségek, például ingerlékenység és depresszió,
- bőrbetegségek, például viszketés, csalánkiütés és jóindulatú csomók,
- fáradtságérzés vagy szédülés,
- láz,
- ízületi fájdalom vagy hátfájás,
- hasi fájdalom,
- izomfájdalom,
- a normálisnál gyorsabb szívverés.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos vírusfertőzés,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladása (enterovírusos meningoencephalitis).

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Riximyo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ez a gyógyszer az eredeti dobozában hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 30 °C-on, egyszer 7 napos időtartamig, az eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Ebben az esetben ne tegye újra vissza a hűtött tárolóba. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem került felhasználásra.

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 Riximyo?

- A Riximyo hatóanyaga a rituximab.
A 10 ml-es injekciós üveg 100 mg rituximabot tartalmaz (10 mg/ml).
Az 50 ml-es injekciós üveg 500 mg rituximabot tartalmaz (10 mg/ml).
- Egyéb összetevők: trinátrium-citrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont „A Riximyo nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Riximyo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Riximyo tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat, infúziókészítés céljára szolgáló koncentrátum (steril koncentrátum).

10 ml-es injekciós üveg - Egy csomagolási egységben 2 vagy 3 db injekciós üveg van.

50 ml-es injekciós üveg - Egy csomagolási egységben 1 vagy 2 db injekciós üveg van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

Gyártó

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Ausztria

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.