

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Truxima 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Truxima 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Truxima 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Truxima 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

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

Ismert hatású segédanyag

Poliszorbátok

Minden 10 ml-es injekciós üveg 7 mg poliszorbát 80-at tartalmaz.

Minden 50 ml-es injekciós üveg 35 mg poliszorbát 80-at tartalmaz.

Nátrium

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen oldat, pH értéke 6,3–6,8, ozmolalitása 329–387 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Truxima felnőtteknél a következő indikációkban javallt:

Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

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

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

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

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

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

Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

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

A további információkat lásd az 5.1 pontban.

Rheumatoid arthritis

A Truxima 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 reumaellenes (*disease-modifying anti-rheumatic medicinal products*, DMARD) szerrel történő kezelésre, beleértve egy vagy több tumornekrózis faktor- (TNF) gátló terápiát is.

A röntgen vizsgálattal történő mérések alapján kimutatták, hogy a Truxima csökkenti az ízületi károsodás progressziójának sebességét és javítja a fizikai funkciókat, amennyiben metotrexáttal kombinálva alkalmazzák.

Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópos polyangiitis

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

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

Pemphigus vulgaris

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Premedikáció és profilaktikus gyógyszerek

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

Non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben szenvedő felnőtt betegek esetén, amennyiben a rituximabot

nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával, mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt.

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

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

A tumorlízis-szindróma kockázatának csökkentése érdekében a CLL-ben szenvedő betegeknél megfelelő hidrációval 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 a citokin-felszabadulási szindróma előfordulási arányának és súlyosságának csökkentése érdekében, röviddel a rituximab infúzió előtt 100 mg intravénás prednizon/prednizolon alkalmazása ajánlott.

A rheumathoid arthritisben, GPA-ban vagy MPA-ban vagy pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknek az infúzióval kapcsolatos reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében 100 mg intravénás metilprednizolon premedikációt kell kapniuk minden rituximab infúzió előtt legkésőbb 30 perccel.

GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek esetén az első rituximab infúzió előtt metilprednizolon intravénás adagolása ajánlott 1–3 napon keresztül, napi 1000 mg-os dózisban (az utolsó metilprednizolon- dózis adható ugyanazon a napon, amikor az első rituximab infúzió kerül beadásra). Ezt követően a rituximab-kezelés 4 hetes indukciós fázisa alatt és után prednizon adagolása szükséges szájon át, naponta 1 mg/ttkg dózisban (amely nem haladhatja meg a napi 80 mg dózist, és ami a klinikai állapottól függően a lehető leggyorsabban csökkenteni kell).

Rituximab-kezelés alatt és után, amennyiben szükséges, a helyi klinikai irányelveknek megfelelően *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) profilaxis ajánlott azoknál a felnőtt betegeknél, akik GPA-ban vagy MPA-ban vagy PV-ben szenvednek.

Gyermekek és serdülők

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

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

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

Adagolás

Non-Hodgkin lymphoma

Follicularis non-Hodgkin lymphoma

Kombinációs kezelés

A rituximab javasolt dózisa kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt vagy relabáló/refrakter

follicularis lymphomában szenvedő betegek indukciós kezelésére 375 mg/testfelszín m² ciklusonként, legfeljebb 8 cikluson keresztül.

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

- Relabáló/refrakter follicularis lymphoma

A rituximab javasolt dózisa fenntartó kezelésként alkalmazva olyan relabáló/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre, 375 mg/testfelszín m², 3 havonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó dózisa után 3 hónappal kezdve) a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éves időtartamig (összesen 8 infúzió).

Monoterápia

- Relabáló/refrakter follicularis lymphoma

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

Ismételten alkalmazott rituximab-monoterápia esetén olyan relabáló/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak a korábbi rituximab-monoterápiára, az ajánlott 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 rituximabot 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 non-Hodgkin lymphoma esetén.

Dózismódosítás a kezelés alatt

Nem ajánlott a rituximab dózisének csökkentése. Ha a rituximabot kemoterápiával kombinálják, a kemoterápiás gyógyszerek szokásos dóziscsökkentését kell alkalmazni.

Chronicus lymphocytás leukaemia

A rituximab javasolt dózisa kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relabáló/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 rituximab-infúzió után kell alkalmazni.

Rheumatoid arthritis

A rituximabbal kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Beteg figyelmeztető kártyát.

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

A további kúrák szükségességét 24 héttel az előző kúra 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 kúrát követően általában 16-24 héten belül jelentkezik. A folyamatos kezelést alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezalatt az időszak alatt nem igazolható terápiás előny.

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

A rituximabbal kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető kártyát.

A remisszió indukciója felnőtteknél

A rituximab javasolt dózisa GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek remisszió indukciós kezelése esetén 375 mg/testfelszín m², intravénás infúzióként alkalmazva, hetente egyszer, négy héten keresztül (összesen négy infúzió).

Fenntartó kezelés felnőtteknél

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

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

A rituximabot két, 500 mg-os intravénás infúzióban kell beadni két hét különbséggel, majd ezt követően 6 havonta egy 500 mg-os intravénás infúziót kell adni. A betegeknek a remisszió (klinikai jelek és tünetek hiánya) elérése után még legalább 24 hónapig kell rituximabot kapniuk. Azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a relapszus kockázata, a kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hosszabb ideig tartó fenntartó rituximab-terápiát, mely akár 5 év is lehet.

Pemphigus vulgaris

A rituximabbal kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető kártyát.

A rituximab ajánlott dózisa pemphigus vulgaris kezelésére 1000 mg, intravénás infúzióként alkalmazva, amelyet két héttel később egy második 1000 mg-os intravénás infúziónak kell követnie, fokozatosan csökkenő dózisu 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 a glükokortikoid-kezelés újraindítását vagy az dózisének emelését.

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős (> 65 év) betegek esetében a dózis módosítására nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Non-Hodgkin lymphoma

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

A rituximab biztonságosságát és hatásosságát ≥ 6 hónap és < 18 éves kor közötti gyermek- és serdülőkorú betegeknél a „korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL” indikáción kívül más indikációkban nem állapították meg. Három éves kor alatti betegek esetében csak korlátozott adat áll rendelkezésre. További információért lásd az 5.1 pontot.

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

1. táblázat A rituximab adagolása non-Hodgkin lymphomás 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 prednizont kap, amit 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.
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 $\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$ és a vérlemezkeszám $> 100 \times 10^9/\text{l}$
2. fenntartó kezelési ciklus (M2)	Az 1. fenntartó kezelési ciklus (M1) 28. napja, rituximab alkalmazása nélkül	-
ANC = abszolút neutrofilszám; COP = ciklofoszamid, vinkrisztin, prednizon; COPDAM = ciklofoszamid, vinkrisztin, prednizon, doxorubicin, metotrexát; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotrexát; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), Veposide (VP16)		

2. táblázat Non-Hodgkin lymphomás 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×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: B-AL KIR-negatív, IV. stádium & BAL KIR-pozitív és CSF-negatív	Az előfázist 6 kezelési ciklus követi: 2 indukciós kezelési ciklus (COPADM) 8 g/m ² HDMTX-szel, 2 konszolidáló kezelési ciklus (CYVE) és 2 fenntartó kezelési ciklus (M1 és M2)
	C3 csoport: BAL CSF-pozitív, IV. stádiumú CSF-pozitív	
Az egymást követő kezelési ciklusokat azonnal be kell adni, amint helyreáll a vérkép és a beteg állapota azt lehetővé teszi; ez alól a 28 napos időközönként adott fenntartó kezelési ciklusok képeznek kivételt.		
BAL = Burkitt-leukaemia (érett B-sejtes akut leukaemia); CSF = cerebrospinalis folyadék; KIR = központi idegrendszer; HDMTX = nagy dózisú metotrexát (<i>high-dose methotrexate</i>); LDH = tejsav-dehidrogenáz (<i>lactic acid dehydrogenase</i>)		

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A remisszió indukciója

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

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

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

Az alkalmazás módja

A Truxima intravénás alkalmazásra szolgál.

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

A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, mert citokinfelszabadulási szindróma alakulhat ki (lásd 4.4 pont). Amennyiben a betegnél súlyos reakciók fejlődnek ki, különösen súlyos dyspnoe, bronchospasmus vagy hypoxia, az infúziót azonnal félbe kell szakítani. A non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegeket ezután meg kell vizsgálni, beleértve megfelelő laboratóriumi tesztek elvégzését is, hogy kifejlődött-e náluk a tumorlízis-szindróma, továbbá mellkasröntgent kell készíteni a pulmonalis infiltratio vizsgálatára. Valamennyi betegre vonatkozik, hogy az infúziót az összes tünet megszűnéséig, illetve a laboratóriumi értékek és a mellkasröntgen normalizálódásáig nem szabad újra indítani. Ekkor az infúzió folytatható, de kezdetben 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 közepesen súlyos fokú infúzióval kapcsolatos reakciók (*infusion-related reactions*,

IRR) (lásd 4.8 pont) rendszerint jól reagálnak az infúzió sebességének csökkentésére. Ha a tünetek javulnak, az infúzió sebessége növelhető.

Első infúzió

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

További infúziók

Minden indikációban

A következő rituximab dózisok 100 mg/óra kezdő sebességgel infundálhatók, ami 30 percenként 100 mg/óra sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

Gyermekek és serdülők – non-Hodgkin lymphoma

Első infúzió

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

További infúziók

A rituximab további dózisait 1 mg/ttkg/óra (legfeljebb 50 mg/óra) kezdeti sebességgel lehet infundálni; ez 30 percenként emelhető 1 mg/ttkg/óra-val legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

Felnőtt betegek – csak non-Hodgkin limfóma (NHL) és krónikus limfocitás leukémia (CLL):

Ha a betegek az 1. ciklus során nem tapasztaltak 3. vagy 4. fokozatú, infúzióval összefüggő nemkívánatos eseményt, a 2. ciklusban 90 perces infúzió adható glükokortikoid tartalmú kemoterápiás kezeléssel. Az első 30 percben a teljes dózis 20%-ával kell kezdeni, és a következő 60 percben a teljes dózis maradék 80%-ával kell folytatni. Ha a 90 perces infúziót a 2. ciklusban a beteg tolerálja, ugyanazt a sebességet lehet alkalmazni a kezelés fennmaradó részében (6 vagy 8 cikluson keresztül). Azoknak a betegeknek, akiknek klinikailag jelentős szív- és érrendszeri betegségük van, beleértve a szívritmuszavarokat, vagy akiknél korábban súlyos infúziós reakciók léptek fel bármely korábbi biológiai terápia vagy rituximab hatására, nem szabad gyorsabb infúziót adni.

Kizárólag rheumatoid arthritis indikációban

Az alternatívaként adható gyorsabb infúzió menete

Amennyiben a beteg nem tapasztalt súlyos, az infúzióval kapcsolatos reakciót az 1000 mg-os rituximab dózissal – az eredeti beadási menetrendnek megfelelően történt – első infúzió vagy a további infúziók beadásakor, akkor a második vagy további infúziókat gyorsabban lehet beadni az előző infúziókkal megegyező koncentrációban (4 mg/ml és a térfogata 250 ml). 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 infúziós reakciót tapasztaltak, a gyorsabb infúzió nem adható be.

4.3 Ellenjavallatok

Ellenjavallatok non-Hodgkin lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia esetén

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

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek.

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

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

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek.

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

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

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A rituximabbal kezelt, rheumatoid arthritisben, GPA-ban, MPA-ban vagy pemphigus vulgarisban 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 magasabb kockázatáról.

Nagyon ritka esetekben halálos kimenetelű PML-t jelentettek a rituximab alkalmazása után. A betegeknek rendszeres időközönként ellenőrizni kell a PML-re utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai jelet vagy tünetet. Amennyiben a PML 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 PML-re. Neurológussal történő konzultációt is meg kell fontolni, ha klinkailag indokolt.

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

Az orvosnak különösen azokra a PML-re utaló tünetekre kell figyelnie, melyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek). A betegeket figyelmeztetni kell, hogy tájékozottassák társukat vagy gondviselőjüket a kezeléssel, mivel ők felfigyelhetnek olyan tünetekre is, melyeket a beteg nem észlel.

Amennyiben egy betegnél kialakul PML, a rituximab alkalmazását véglegesen be kell fejezni.

Legyengült immunrendszerű, PML-ben szenvedő betegeknek az immunrendszer regenerálódását követően stabilizálódást vagy javulást tapasztaltak. Továbbra sem ismert, hogy a PML korai felismerése és a rituximab-kezelés megszakítása hasonlóan stabilizálódáshoz vagy javuláshoz vezet-e.

Non-Hodgkin lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia

Infúzióval kapcsolatos reakciók

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

Ennek a pár reakciónak, köztük a citokinfelszabadulási szindrómának, a tumorlízis-szindrómának, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakcióknak a leírása az alábbiakban olvasható.

Beszámoltak súlyos, halálos kimenetelű infúzióval kapcsolatos reakciókról a rituximab intravénás formájának forgalomba hozatalát követő alkalmazása során, amelyek az első rituximab intravénás infúzió beadásának megkezdése után 30 perc és 2 óra közötti időtartamon belül léptek fel. Ezeket a reakciókat pulmonalis események és néhány esetben gyors tumorlízis, 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 angiooedéma. Ez a szindróma együtt járhat a tumorlízis-szindróma néhány jellemző tünetével, mint pl. hyperurikaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, akut veseelégtelenség, emelkedett laktát-dehidrogenáz- (LDH) szint, valamint kísérheti még akut légzési elégtelenség és halál. Az akut légzési elégtelenséget olyan jelenségek is kísérhetik, mint pulmonalis interstitialis infiltráció vagy ödéma, mely a mellkasröntgen-felvételen látható. A szindróma gyakran jelentkezik az első infúzió megkezdése után egy-két órán belül. Azon betegek esetében, akiknek már volt légzési elégtelenségük, vagy akiknek pulmonalis tumor infiltrációjuk van, a rossz prognózisnak nagyobb a rizikója, ezért őket különös figyelemmel kell kezelni. Amennyiben súlyos citokinfelszabadulási szindróma fejlődik ki, az infúziót azonnal abba kell hagyni (lásd 4.2 pont), és masszív tüneti kezelést kell alkalmazni. Minthogy a klinikai tünetek kezdeti javulását romlás követheti, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg a tumorlízis-szindróma és a pulmonalis infiltráció rendeződik vagy kizárható. A jelek és tünetek teljes megszűnése után továbbkezelt betegekben ritkán jelentkezett ismételten súlyos citokinfelszabadulási szindróma.

Azokat a betegeket, akiknél magas a tumorterhelés, vagy akiknél a keringő malignus sejtek száma nagy ($\geq 25 \times 10^9/l$), mint például a CLL-ben szenvedő betegeknél, 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 mindig nagyobb, mint $25 \times 10^9/l$.

A rituximabbal kezelt betegek 77%-ánál figyeltek meg valamilyen, az infúzió által kiváltott mellékhatást (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát is, amit hypotensio és bronchospasmus kísért a betegek 10%-ánál), lásd 4.8 pont. Ezek a tünetek általában reverzibilisek, ha az infúziót átmenetileg felfüggesztik, és lázcsillapítót, antihisztamint és alkalmanként oxigént, intravénás nátrium-klorid oldatot vagy bronchuságítót 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 gyógyszereknek - pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok - kéznél kell lenniük, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek a rituximab-kezelés során észlelt allergiás reakciók kezelésére. Az anaphylaxia klinikai tünetei hasonlónak tűnhetnek a citokinfelszabadulási szindróma klinikai 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 rituximab beadása alatt, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő gyógyszer felfüggesztése 12 órával a rituximab infúzió megkezdése előtt.

Szívbetegségek

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

Hematológiai toxicitások

Bár a rituximab monoterápiában alkalmazva nem myelosuppressív, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil sejtszáma $< 1,5 \times 10^9/l$ és/vagy a vérlemezkeszáma $< 75 \times 10^9/l$, minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoporttal kapcsolatban. A rituximabot 21 olyan betegnek adták, akik autolog csontvelő transzplantáción estek át és más olyan rizikócsoportba tartozó betegeknél is, akiknek feltételezhetően csökkent volt a csontvelő funkciója. Ezeken a betegeken a rituximab nem váltott ki myelotoxikus hatást.

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

Fertőzések

A rituximab-kezelés során súlyos fertőzések fordulhatnak elő, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont). A rituximab nem alkalmazható aktív, súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél (pl. tuberkulózis, sepsis és oportunist fertőzések, lásd 4.3 pont).

A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie, ha a rituximab alkalmazását olyan betegeknél mérlegeli, akiknek az anamnézisében visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel vagy az alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek súlyos fertőzésekre (lásd 4.8 pont).

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

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

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

Fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredménye

Mivel a rituximabbal kezelt betegeknél fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredményéről számoltak be, a ritka fertőző betegségekre, pl. a nyugat-nílusi vírusfertőzésre és a neuroborreliosisra utaló tüneteket mutató betegek esetén megfontolandó az alternatív diagnosztikai eszközök alkalmazása.

Immunizálás

A rituximab-kezelést követően élő vírus vakcinával történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben szenvedő betegeknél, így élő vírust tartalmazó oltóanyagokkal végzett védőoltás nem ajánlott. A rituximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy nem randomizált vizsgálatban, rálabáló, 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 antitesttiter 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, rubeola, varicella) elleni antitesttiter kezelés előtti átlaga a rituximab-kezelést követően legalább 6 hónapig változatlan maradt.

Bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, például toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Ilyen esemény megjelenésekor, feltételezve a rituximab alkalmazásával való összefüggést, a kezelést végleg abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

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

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

Rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal (MTX) korábban nem kezelt populáció

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

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A rituximab beadásával összefüggő, az infúzióval kapcsolatos reakciók a felszabaduló citokinek és/vagy más kémiai mediátorok hatásával lehetnek összefüggésben.

A forgalomba hozatalt követően halálos kimenetelű, súlyos infúzióval kapcsolatos reakciókat jelentettek rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban jelentett legtöbb infúzióval kapcsolatos reakció enyhe, illetve közepesen súlyos volt rheumatoid arthritis esetén. Leggyakoribb tünetek az allergiás reakciók voltak, mint például a fejfájás, a viszketés, a torokirritáció, a kipirulás, a bőrkíütés, az urticaria, a hypertensio és a láz.

Általában a betegek nagyobb hányadánál tapasztaltak infúzióval kapcsolatos reakciót az első infúzió után, mint bármelyik kezelési ciklus második infúziója után. Az infúzióval kapcsolatos 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 nátrium-klorid oldatot vagy bronchuságitókat, és szükség esetén glükokortikoidokat adtak. Szorosan monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél szívrendellenességek állnak fenn, és akiknél már tapasztaltak cardiopulmonalis mellékhatásokat. Az infúzióval kapcsolatos reakciók súlyosságától és a szükséges beavatkozásoktól függően a rituximab adagolását átmenetileg vagy véglegesen le kell állítani. A tünetek teljes megszűnése után legtöbb esetben az infúzió a beadási sebesség 50%-os csökkentésével (pl. 100 mg/óra-ról 50 mg/óra-ra) folytatható.

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

Nincsenek adatok a rituximab biztonságosságáról közepes fokú szívelégtelenségben (NYHA III. stádium) vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatosan. Rituximabbal kezelt betegeknél a már meglévő ischaemiás szívbetegség, például az angina pectoris tünetessé válását, valamint pitvarfibrillációt és pitvarlebegést figyeltek meg. Ezért a rituximab-kezelés megkezdése előtt olyan betegek esetében, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel, és akiknél már tapasztaltak cardiopulmonalis mellékhatásokat, az infúzióval kapcsolatos reakciók következtében kialakuló cardiovascularis komplikációk kockázatát mérlegelni kell, és a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani az infúzió adagolása folyamán. Mivel a rituximab infúzió beadása alatt hypotensio léphet fel, megfontolandó a vérnyomáscsökkentők adásának felfüggesztése 12 órával a rituximab infúzió előtt.

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

Szívbetegségek

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

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 megnövekedhet az infekciók kockázata (lásd 5.1 pont). A rituximab-kezelés során súlyos fertőzések, ezen belül halálos kimenetelű esetek fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). A rituximab nem adható aktív, súlyos fertőzésben (pl. tuberculosis, sepsis és opportunisták fertőzései, lásd 4.3 pont) szenvedő vagy súlyosan legyengült immunrendszerű betegeknek (pl. olyan betegeknek, akiknél a CD4- vagy CD8-szint nagyon alacsony). Az orvosnak körültekintően kell mérlegelnie, ha a rituximabot olyan betegeknek akarja adni, akiknek a kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzés van, vagy olyan alaphettségben szenvednek, mely további, súlyos fertőzések kialakulását eredményezheti, pl. hypogammaglobulinaemia (lásd 4.8 pont). A rituximab-kezelés megkezdése előtt az immunoglobulinszint meghatározása javasolt.

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

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

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

Fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredménye

Mivel a rituximabbal kezelt betegeknél fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredményéről számoltak be, a ritka fertőző betegségekre, pl. a nyugat-nílusi vírusfertőzésre és a neuroborreliosisra utaló tüneteket mutató betegek esetén megfontolandó az alternatív diagnosztikai eszközök alkalmazása.

Hepatitis B-fertőzés

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

A rituximab-kezelés megkezdése előtt el kell végezni a hepatitis B-vírus (HBV) szűrését minden betegnél. A szűrés ki kell, hogy terjedjen legalább a HBsAg-státuszra és a HBcAb-státuszra. Ezek a

helyi irányelvek szerint más markerek szűrésével is kiegészíthetők. Aktív hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeket nem szabad rituximabbal kezelni. A hepatitis B pozitív szerológiájú betegek (vagy HBsAg vagy HBcAb) konzultáljanak hepatológussal a kezelés megkezdése előtt, valamint megfigyelés alatt kell, hogy álljanak, és a hepatitis B reaktiválódásának elkerülése érdekében, a helyi orvosi előírásoknak megfelelő ellátásban kell részesülniük.

Késői neutropenia

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

Bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, például toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Ilyen esemény megjelenésekor, feltételezve a rituximab alkalmazásával való összefüggést, a kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunizálás

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

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

A rituximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy randomizált vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő, rituximab- és metotrexát-kezelésben részesülő betegek válaszarányát hasonlították össze csak metotrexáttal kezelt betegekével, és hasonló válaszarányt tapasztaltak tetanus emlékeztető antigén esetén (39% szemben a 42%-kal), csökkent válaszarányt tapasztaltak pneumococcus 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 antitesttiterrel rendelkező betegek aránya általában hasonló volt a vizsgálat megkezdésekor észlelt arányokkal.

Együttes/szekvenciális kezelés rheumatoid arthritisben más DMARD-okkal

A rituximabot a rheumatoid arthritis indikációról és adagolásról szóló bekezdésekben ismertetett reumaellenes kezeléseken kívül nem javasolt más kezelésekkel együtt alkalmazni.

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

Poliszorbátok

Ez a gyógyszer 7 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz egy 10 ml-es injekciós üvegben és 35 mg poliszorbát 80-at (E433) egy 50 ml-es injekciós üvegben, ami 0,7 mg/ml-nek (10 ml-es injekciós üveg esetén) vagy 3,5 mg/ml-nek (50 ml-es injekciós üveg esetén) felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhat.

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a rituximab lehetséges gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozóan.

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

A metotrexáttal történő együttadás nem volt hatással a rituximab farmakokinetikájára rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében.

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás

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

Terhesség

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

Szoptatás

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 rituximab nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Non-Hodgkin lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szerzett tapasztalatok felnőttél

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 követő felügyelet során kapott adatokon alapul. Ezeket a betegeket vagy rituximab-monoterápiával (indukciós kezelésként vagy indukciós kezelést követő fenntartó kezelésként) vagy kemoterápiával kombinálva kezelték.

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

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

A leggyakoribb jelentett vagy megfigyelt súlyos gyógyszer mellékhatások a következők voltak:

- infúzióval kapcsolatos mellékhatások (beleértve a citokinfelszabadulási illetve tumorlízis-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 PML (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 ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), 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.

Azokat a gyógyszer mellékhatásokat, melyeket csak a forgalomba hozatalt követő felügyelet során

azonosítottak, illetve azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehetett megbecsülni, a „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra.

3. táblázat A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követő felügyelet során jelentett gyógyszer mellékhatások rituximab-monoterápiában/fenntartó kezelésben vagy kemoterápiával kombinált kezelésben részesült, non-Hodgkin lymphomában és CLL-ben szenvedő betegeknél

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, +bronchitis	szepszis, +tüdőgyulladás, +lázás 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, +lázás neutropenia, +thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulációs zavarok, aplasticus anaemia, haemolyticus anaemia, lymphadenopathia		a szérumban IgM-szint átmeneti növekedése ⁴	késői neutropenia ⁴
Immunrendszeri betegségek és tünetek	infúzióval kapcsolatos reakciók, angioedema	túlérzékenység		anaphylaxia	tumorfelbontás-szindróma, citokinfelbontási szindróma ⁵ , szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut reverzibilis thrombocytopenia ⁵
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperglykaemia, testtömegcsökkenés, perifériás oedema, arcoedema, LDH-szint emelkedése, 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 és ⁷ , arrhythmia, +pitvarfibrilláció, tachycardia, +szívbetegség	+balkamra elégtelenség, +supraventricularis tachycardia, +ventricularis tachycardia, +angina, +myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardialis betegségek ⁴ ⁵ és ⁷	Szívelégtelenség ⁵ és ⁷ ,	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclasticus 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	tüdő infiltráció
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, bőrküttés, +alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, +bőrbetegség			súlyos bullosus bőrreakciók, Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis ⁷ (Lyell-szindróma) ⁷	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					Veseelégtelenség ⁵	
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			

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgG-szint					

Minden mellékhatásnál a gyakoriság, az összes súlyossági fokozatú reakció (enyhétől a súlyosig) figyelembe vételével került meghatározásra, kivéve a „+” jelzett mellékhatásokat, melyeknél csak a súlyos (≥ 3 . fokozat, NCI common toxicity criteria) reakciók kerültek beszámításra. A vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb gyakoriság került csak megemlíítésre.

¹ beleértve a reaktiválódást és az új fertőzést; a gyakoriság az R--FC séma alapján került meghatározásra, relabáló/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában

² lásd alább a fertőzésekről szóló bekezdést is

³ a forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg.

⁴ lásd alább a hematológiai mellékhatásokról szóló bekezdést is

⁵ lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciókról szóló bekezdést is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek.

⁶ a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a rituximab-kezelés 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 a halálos kimenetelű eseteket is beleértve

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

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatásokra utaló 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. Ezek közé a tünetek közé főleg a láz, a hidegrázás és a borzongás tartozott. Az egyéb tünetek a kipirulás, angiooedema, bronchospasmus, hányás, hányinger, urticaria/bőrkíütés, fáradtság, fejfájás, torokirritáció, rhinitis, pruritus, fájdalom, tachycardia, hypertensio, hypotensio, dyspnoe, dyspepsia, asthenia és a tumorlízis-szindrómára jellemző tünetek voltak. Infúzióval kapcsolatos súlyos mellékhatások (így bronchospasmus, hypotensio) az esetek legfeljebb 12%-ában fordultak elő. Ezeken kívül néhány esetben jelentettek még myocardialis infarctust, pitvarfibrillációt, tüdőoedemát és akut reverzibilis thrombocytopeniát. A korábban meglévő szívbetegségek, így az angina pectoris vagy pangásos szívelégtelenség vagy súlyos cardialis betegségek (szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció) rosszabbodását, tüdőoedemát, többszervi elégtelenséget, tumorlízis-szindrómát, citokinfelszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget, légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. A súlyos, infúzióval kapcsolatos tünetek incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során, és a rituximab-kezelés nyolcadik ciklusáig 1% alá csökkent.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A rituximab B-sejt depléciót vált 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 példa 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

reaktíválódásának eseteit is jelentették, melynek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik a rituximabot citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták. A relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél a 3. és 4. fokozatú hepatitis B-fertőzés (reaktíválódás és új fertőzés) incidenciája 2% volt az 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-fertőzött volt.

Hematológiai mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban 4 hetes rituximab-monoterápia során hematológiai eltérések csak kevés betegnél fordultak elő, és általában enyhék és reverzibilisek voltak. Súlyos (3-4. fokozatú) neutropenia a betegek 4,2%-ánál, súlyos anaemia a betegek 1,1%-ánál, és súlyos thrombocytopenia a betegek 1,7%-ánál fordult elő. A legfeljebb 2 évig tartó rituximab fenntartó kezelés során magasabb incidenciával jelentettek leukopeniát (5%, ill. 2%, 3-4. fokozat) és neutropeniát (10%, ill. 4%, 3-4. fokozat), mint az obszervációs csoportban. A thrombocytopenia incidenciája alacsony volt (< 1%, 3-4. fokozat) és a kezelési karok között nem volt különbség. A kezelési ciklus alatt a rituximab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a 3-4. fokozatú leukopeniát (R-CHOP 88% szemben a CHOP 79%-kal, R-FC 23% szemben a FC 12%-kal), neutropeniát (R-CVP 24% szemben a CVP 14%-kal, R-CHOP 97% szemben a CHOP 88%-kal, R-FC 30% szemben az FC 19%-kal korábban nem kezelt CLL-ben), pancytopeniát (R-FC 3% szemben a FC 1%-kal korábban nem kezelt CLL-ben) általában magasabb incidenciával jelentették, mint a csak kemoterápiában részesülő betegeknél. Azonban a rituximab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél észlelt magasabb neutropenia incidencia nem járt együtt a fertőzések és parazita-fertőzések incidenciájának növekedésével a csak kemoterápiával kezelt betegekhez képest. Korábban nem kezelt és relabáló/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 dózist követő 24. és 42. nap között) vagy később alakult ki (meghatározása a neutrophilszám $1 \times 10^9/l$ alatt az utolsó dózist 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 relabáló/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 szérumban IgM-szintek átmeneti emelkedését figyelték meg a kezelés megkezdése után, ami hiperviszkozitással és ehhez kapcsolódó tünetekkel járhat együtt. Az átmeneti IgM-szint emelkedés általában 4 hónapon belül, legalább a kezelés megkezdése előtti értékre visszatért.

Cardiovascularis mellékhatások

A rituximab-monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban cardiovascularis reakciók a betegek 18,8%-ánál fordultak elő, ezek között a leggyakrabban jelentett esetek a hypotensio és hypertensio voltak. 3. vagy 4. fokozatú arrhythmia eseteket (beleértve a ventricularis és supraventricularis tachycardiát) és az infúzió alatt angina pectoris kialakulását jelentették. A fenntartó kezelés során a 3-4. fokozatú szívbetegségek incidenciája hasonlóan bizonyult a rituximabbal kezelt betegeknél és az obszervációs csoportban. Súlyos nemkívánatos eseményekként jelentett cardialis események (beleértve a pitvarfibrillációt, myocardialis infarktust, 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 arrhythmia, 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 arrhythmia 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 relabáló/refrakter vizsgálatban is (R-FC 4%, FC 4%).

Légzőrendszer

Interstitialis tüdőbetegség eseteket jelentettek, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Neurológiai betegségek

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

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

IgG-szintek

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

Kisszámú spontán és irodalmi hypogammaglobulinaemiás esetet észleltek a rituximabbal kezelt gyermekeknél, melyek néhány esetben súlyosak voltak és hosszú távú immunglobulin szubsztitúciós terápia vált szükségessé. A hosszú távú B-sejt deplécio 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):

A különböző fokú gyógyszer mellékhatások és a 3-4. fokozatú mellékhatások incidenciája időseknél és fiataloknál (< 65 éves) hasonló volt.

Nagy tumor tömeggel járó betegség

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

Ismételt kezelés

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

Beteg-szubpopulációk - rituximab kombinációs kezelés

Idősek (≥ 65 éves):

A 3-4. fokozatú vérképzőszervi és nyirokrendszeri mellékhatások incidenciája a korábban nem kezelt vagy relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő idős betegeknél magasabb volt, mint a fiatal (< 65 éves) betegeknél.

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

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatban tanulmányozták a rituximabbal vagy anélkül adott Lymphome Malin B kemoterápia (LMB) alkalmazását korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív gyermek- és serdülőkorú (≥ 6 hónap és < 18 éves kor közötti) DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő betegeknél.

Összesen 309 gyermek- és serdülőkorú beteg kapott rituximabot, és került be a biztonságossági elemzéshez kijelölt populációba. Azok a gyermek- és serdülőkorú betegek, akiket az LMB kemoterápiát rituximabbal együtt kapó kezelési karba randomizáltak, vagy akiket a vizsgálat egykaros részébe választottak be, a rituximabot 375 mg/testfelszín m^2 dózisban kapták, és összesen hat intravénás rituximab infúziót kaptak (kettőt-kettőt a két indukciós kezelési ciklusban és egyet-egyet a két LMB kezelési rend szerinti konszolidáló kezelési ciklusban).

A rituximab biztonságossági profilja – korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív, DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú (≥ 6 hónap és < 18 éves kor közötti) betegeknél – típusát, jellegét és súlyosságát tekintve általában megegyezett az NHL-ben és CLL-ben szenvedő felnőtt betegeknél ismert biztonságossági profillal. 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 hozatal követő felügyelet során szerzett adatokon alapul.

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a 4. táblázatban vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), 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 leggyakoribb mellékhatások, melyeket a rituximab-kezelés váltott ki, az infúzióval kapcsolatos reakciók voltak. Az infúzióval kapcsolatos reakciók teljes incidenciája 23% volt a klinikai vizsgálatokban az első infúziónál, és ez a további infúziók során csökkent. A súlyos infúzióval kapcsolatos reakciók nem voltak gyakoriak (a betegek 0,5%-nál fordultak elő) és túlnyomórészt az első kezelési ciklus alatt léptek fel. A reumatoid 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 reumatoid arthritisben szenvedő, rituximabbal kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követő felügyelet során jelentett mellékhatások összefoglalása

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzések	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B reaktivációja	súlyos virális fertőzés ¹ , enterovírusos meningoencephalitis ²
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		neutropenia ³		késői neutropenia ⁴	szérumbetegsége-szerű reakciók	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	5infúzióval kapcsolatos reakciók (hypertensio, hányinger, kiütés, láz, pruritus, urticaria, torok irritáció, hőhullám, hypotensio, rhinitis, hidegrázás, tachycardia, fáradtság, oropharyngealis fájdalom, perifériás oedema, erythema)		5infúzióval kapcsolatos reakciók (generalizált oedema, bronchospasmus, sípoló légzés, laryngeális oedema, angioneurotikus oedema, generalizált pruritus, anaphylaxia, anaphylaxiás reakció)			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypercholesterinaemia				
Pszichiátriai kórképek		depresszió, szorongás				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	paraesthesia, migrén, szédülés, ischias				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				angina pectoris, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, myocardialis infarctus	pitvarlebegés	

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
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	
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 gyógyszer-mellékhatás előfordulási gyakorisága az első 6 hónap alatt volt a legmagasabb, és azután csökkent. Ezek nagy részét az infúzióval kapcsolatos 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

Infúzióval kapcsolatos reakciók

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

kórelőzményében súlyos infúzióval kapcsolatos reakció szerepelt rheumathoid arthitisre alkalmazott biológiai terápiával kapcsolatosan. Az infúzióval kapcsolatos reakciók előfordulási gyakorisága, típusa és súlyossága megegyező volt a korábban megfigyelttel. Súlyos, infúzióval kapcsolatos 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 intravénás antibiotikum-kezelést tettek szükségessé, 4/100 betegév volt. A súlyos fertőzések aránya nem nőtt szignifikáns mértékben az ismételt rituximab-kurák során. A klinikai vizsgálatokban az alsó légúti fertőzéseket (beleértve a pneumóniát) hasonló incidenciával jelentették a rituximab-karoknál, mint a kontrollkaroknál.

A forgalombahozatalt követően súlyos vírusfertőzésekről számoltak be rituximabbal kezelt RA-s betegeknél.

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

Cardiovascularis mellékhatások

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

Neurológiai események

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS) eseteket jelentettek. A jelek és tünetek között volt látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, társult hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. a betegnél fennálló alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Neutropenia

A rituximab-kezelés kapcsán 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 placebocsoportban 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 necroliszt (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 granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA) szerzett tapasztalatok

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 gyógyszer mellékhatások mindegyike a 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.

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

MedDRA szervrendszeri osztály Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Húgyúti fertőzés	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Súlyos virális fertőzés ^{1,2}	nem ismert
Enterovírusos meningoencephalitis ¹	nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Thrombocytopenia	7%
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Citokinfelszabadulási szindróma	5%
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Hyperkalaemia	5%
Pszichiátriai kórképek	
Insomnia	14%
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Szédülés	10%
Remegés	10%
Érbetegségek és tünetek	
Hypertonia	12%
Kipirulás	5%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Köhögés	12%
Dyspnoe	11%
Orrvérzés	11%
Orrdugulás	6%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Székrekedés	5%

MedDRA szervrendszeri osztály Mellékhatások	Gyakoriság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Akne	7%
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Izomgörcsök	18%
Arthralgia	15%
Hátfájdalom	10%
Izomgyengeség	5%
Csont- és izomrendszeri fájdalom	5%
Végtagfájdalom	5%
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Perifériás ödéma	16%
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Csökkent haemoglobinszint	6%

¹ A forgalombahozatal 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) és a komparcsoporthoz képest nagyobb gyakorisággal előforduló, illetve a forgalombahozatal utáni felügyelet során előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszeri osztály Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Bronchitis	14%
Rhinitis	5%
Súlyos virális fertőzés ^{1,2}	nem ismert
Enterovírusos meningoencephalitis ¹	nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Láz	9%
Influenzaszerű betegség	5%
Perifériás ödéma	5%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hasmenés	7%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Dyspnoea	9%
Sérülés, mérgezés és beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Infúzióval kapcsolatos reakciók ³	12%
¹ A forgalombahozatal 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 találhatók.	

A teljes biztonságossági profil összhangban volt a rituximabnak a GPA-t és az MPA-t is magába

foglaló engedélyezett autoimmun indikációkban jól megalapozott biztonságossági profiljával. Összességében a rituximab-karon lévő betegek 4%-a tapasztalt olyan nemkívánatos eseményeket, melyek a kezelés leállításához vezettek. A rituximab-karon a legtöbb nemkívánatos esemény enyhe vagy közepes intenzitású volt. A rituximab-karon egyetlen betegnél sem fordult elő halálos kimenetelű nemkívánatos esemény.

A leggyakrabban jelentett, ADR-nek tekinthető események az infúzióval kapcsolatos reakciók és a fertőzések voltak.

Hosszú távú utánpótlás (GPA/MPA 3. vizsgálat)

Egy hosszú távú obszervációs biztonságossági vizsgálatban 97 GPA/MPA-ban szenvedő beteg kapott rituximab-kezelést (átlagosan 8 [1–28] infúziót) legfeljebb 4 évig, az orvos általános gyakorlatának és megítélésének megfelelően. Az általános biztonságossági profil összhangban volt a rituximab RA, GPA és MPA esetén megfigyelt, jól megalapozott biztonságossági profiljával, és új gyógyszer 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 utánpótlásból 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 immunosuppresszív terápiával végzett egyidejű kezelés engedélyezett volt (lásd 5.1 pont).

Nemkívánatos eseményeknek azokat a gyógyszer mellékhatásokat 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 betegeknek a jóváhagyott autoimmun indikációkban, köztük a felnőttkori GPA-ban vagy MPA-ban ismert biztonságossági profillal.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A GPA/MPA 1. vizsgálatban (felnőtteken végzett remisszióindukciót vizsgáló klinikai vizsgálat) IRR-ként volt definiálva minden olyan nemkívánatos esemény, amely az infúzió beadását követően 24 órán belül jelentkezett, és a vizsgálók a biztonságossági populációban az infúzióval összefüggőnek tartották. A rituximabbal kezelt 99 beteg közül 12 betegnél (12%) fordult elő legalább egy IRR. Az összes IRR CTC szerinti 1-es vagy 2-es fokozatú volt. A leggyakoribb IRR-ek a következők voltak: citokin-felszabadulási szindróma, kipirulás, torokirritáció és remegés. A rituximab adagolása intravénás glükokortikoidokkal kombinációban történt, amely csökkentheti ezen események előfordulási gyakoriságát és súlyosságát.

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

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

A GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatban jelentett IRR-eket túlnyomórészt az első infúzió beadásakor észlelték (8 beteg [32%]), majd az újabb rituximab-infúziók beadásakor csökkentek (20% a második infúzióval, 12% a harmadik infúzióval és 8% a negyedik infúzióval). A remisszióindukciós fázisban leggyakrabban jelentett IRR-tünetek a következők voltak: fejfájás, kiütés, orrfolyás és láz (8% mindegyik tünet esetében). Az IRR-ek észlelt tünetei hasonlóak voltak a rituximab kezelt, GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknek megfigyeltékhez. 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 közepesen súlyos 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 betegeknél.

Rosszindulatú elváltozások

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

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

Cardiovascularis mellékhatások

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a cardiovascularis események előfordulási aránya kb. 273/100 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 esemény a tachycardia (4%) és a pitvarfibrilláció (3%) volt (lásd 4.4 pont).

Neurológiai események

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS) eseteket jelentettek. A jelek és tünetek között volt látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, társult hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. a betegnél fennálló alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Hepatitis B reaktiváció

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

Hypogammaglobulinaemia

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

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

A GPA/MPA 2. vizsgálatban nem figyeltek meg klinikailag jelentős eltérést a két kezelési kar között, vagy az összimunglobulin-, 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 (PV) szerzett tapasztalatok

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

Pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél a rövid távú, alacsony dóziszú glükokortikoidokkal kombinációban alkalmazott rituximab-kezelés biztonságossági profilját egy pemphigusban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú, randomizált, kontrollós, multicentrikus, nyílt vizsgálatban

tanulmányozták, melyen belül a rituximab-csoportba 38, pemphigus vulgarisban (PV) szenvedő beteget randomizáltak (PV 1. vizsgálat). A rituximab-csoportba randomizált betegek egy kezdő, 1000 mg-os dózist kaptak intravénásan az 1. vizsgálati napon, és egy második, 1000 mg-os dózist intravénásan a 15. vizsgálati napon. 500 mg-os fenntartó dózist adtak be intravénásan a 12. és a 18. hónapban. Relapszus esetén a betegek 1000 mg-os dózist kaphattak intravénásan (lásd 5.1 pont).

A PV 2. vizsgálatban, ami egy randomizált, kettősvak, maszkírozott, aktív komparátoros, multicentrikus vizsgálat, a rituximab hatásosságát és biztonságosságát értékelték a mikofenolát-mofetillel (MMF) összehasonlítva, orális kortikoszteroidot igénylő közepesen súlyos 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 mellékhatások táblázatos felsorolása a PV 1. és 2. vizsgálatához

A PV 1. és 2. vizsgálatból származó mellékhatásokat a 7. táblázat mutatja be. A PV 1. vizsgálatban a mellékhatások meghatározás szerint olyan nemkívánatos események, voltak, melyek előfordulási gyakorisága a rituximabbal kezelt, PV-ben szenvedő betegek körében $\geq 5\%$ 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 rituxima-karon a betegek $\geq 5\%$ -ánál fordultak elő, és a rituximab-kezeléshez kapcsolódónak értékelték őket.

7. táblázat Mellékhatások a rituximabbal kezelt pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél a PV 1. vizsgálatban (24. hónapig) és a 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 meningoencephalitis1
Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (ideértve a cystákat és a polypokat is)		bőrpapilloma	
Pszichiátriai kórképek	perzisztáló depressziós zavar	major depresszió ingerlékenység	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	szédülés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		gyomortáji fájdalom	

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia	pruritus urticaria bőr rendellenessége	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		csont- és izomrendszeri fájdalom arthralgia hátfájás	
Altalános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság gyengeség láz	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval kapcsolatos reakciók ³		

¹ A forgalombahozatal utáni felügyelet során figyelték meg.

²Lásd 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 infúzióval kapcsolatos tünet/preferált kifejezés a PV 1. vizsgálatban a fejfájás, a hidegrázás, a magas vérnyomás, az émelygés, az asthenia és a fájdalom voltak.

A leggyakoribb infúzióval kapcsolatos tünet/preferált kifejezés a PV 2. vizsgálatban a dyspnoe, az erythema, a hyperhidrosis, a kipirulás/hőhullám, a hypotensio/alacsony vérnyomás és a kiütés/viszkető kiütés volt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók

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

A PV 2. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR) elsősorban az első infúzió alkalmazásakor jelentkeztek, és az IRR-ek gyakorisága csökkent a további infúziók során: a betegek 17,9%, 4,5%, 3% és 3%-a tapasztalt IRR-t az első, második, harmadik és a negyedik infúzió alkalmazásakor. 15 beteg közül 11 tapasztalt legalább egy IRR-t, ezek kategóriája 1-es vagy 2-es volt. 15 beteg közül 4-nél jelentettek ≥ 3 -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 a rituximab-csoportban 14 betegnél (37%) tapasztaltak kezeléssel összefüggő fertőzést, míg a standard dózisú prednizon-csoportban ez 15 beteg (42%) volt. A leggyakoribb fertőzések a rituximab-csoportban a herpes simplex és herpes zoster fertőzések, a bronchitis, a húgyúti fertőzés, a gombás fertőzés és a conjunctivitis voltak. A rituximab-csoportban 3 betegnél (8%) összesen 5, súlyos fertőzést tapasztaltak (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, 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 fertőzés a rituximab-csoportban a felső légúti fertőzés, a nasopharyngitis, a szájüregi candidiasis és a húgyúti fertőzés volt. A rituximab-karon 6 beteg (9%) tapasztalt súlyos fertőzéseket.

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

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- dózisonál nagyobb dózisok alkalmazásával kapcsolatban csak kevés humán klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre. Embereknel ezidáig a legnagyobb vizsgált intravénás rituximab dózis 5000 mg (2250 mg/testfelszín-m²) volt, egy CLL-ben szenvedő betegeknel 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 közül az egyik az influenzaszerű tünetek voltak, 1,8 g rituximab dózis beadását követően, a másik esemény egy halálos kimenetelű légzési elégtelenség volt, 2 g rituximab dózis alkalmazása után.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01FA01

A Truxima egy 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 lymphocytacon 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 sejt felszínről. 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 immuneffektor funkciókat a B-sejt-lízis mediálása céljából. Az effektor által mediált sejtlízis lehetséges mechanizmusai a komplementfüggő citotoxicitás (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC), ami a C1q kötés eredménye és az antitestfüggő celluláris toxicitás (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, 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.

A perifériás B-sejt szám a normális alá csökkent az első rituximab dózis beadása után. Hematológiai malignus betegségekben szenvedő betegeknél 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 dózist követően. A perifériás B-sejt-szám a 24. héttől kezdett emelkedni és a periféria újbóli benépesítése bizonyíthatóan a 40. héten volt megfigyelhető a betegek többségénél, attól függetlenül, hogy a rituximabot monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapták. A betegek kis részénél elhúzódó perifériás B-sejt depléció alakult ki, amely fennállt az utolsó rituximab-kezelés után két vagy több éven át. GPA-ban és MPA-ban szenvedő betegeknél két, heti 375 mg/m²-es dózis rituximab infúzió után a perifériás B-sejtek száma < 10 sejt/ μ l-es értékre csökkent, és a legtöbb betegnél ezen az értéken maradt a 6 hónapos időpontig. A betegek többsége (81%) a 12. hónapra a B-sejtek számának visszatérését mutatta, > 10 sejt/ μ l értékkel, ami a 18. hónapra tovább növekedett, 87%-ra.

Klinikai tapasztalatok non-Hodgkin lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában

Follicularis lymphoma

Monoterápia

Kezdeti kezelés, hetente egyszer, 4 hétig

A pivotális vizsgálatban 166 relapszusba került vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy follicularis B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg kapott 375 mg/m² dózisban rituximab intravénás infúziót, hetente egyszer 4 egymást követő hétig. A komplett válaszarány (*overall response rate*, ORR) a beválasztás szerinti (*intent-to-treat*, ITT) populációban 48% volt (95%-os CI: 41– 56%), ebből a komplett válasz (*complete response*, CR) 6% és a részleges válasz (*partial response*, PR) 42% volt. A várható progresszióig eltelt medián idő (*time to progression*, TTP) a reagáló betegeken 13,0 hónap volt. Egy alcsoport analízisben az ORR magasabb volt az IWF (*International Working Formulation*) B, C és D szövettani altípushoz tartozó betegeknél, mint az IWF A altípusú betegeknél (58% vs. 12%), magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknek a legnagyobb léziója < 5 cm volt, azokhoz képest, akiknél ez az érték > 7 cm volt a legnagyobb átmérőt figyelembe véve (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 (*autologous bone marrow transplant*, ABMT) kezelt betegeknél 78%, míg az ABMT nélküli betegeknél 43% volt. Sem a nem, sem a kor, sem a lymphoma súlyossági foka, sem a kezdeti diagnózis, sem a betegség nagytömegű, vagy nem nagytömegű volta, sem a normális vagy magas LDH-szint, sem extranodális 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 támasztották alá lépcsős logisztikus regresszióanalízissel, 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.

Kezdeti kezelés, hetente egyszer, 8 hétig

Egy multicentrikus, egykarú vizsgálatban 37 relabáló, vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy folliculáris B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg kapott 375 mg/m² rituximab intravénás infúziót,

hetente egyszer, nyolc dózsig. Az ORR 57% volt (95%-os konfidencia intervallum [CI] 41–73%; CR 14%, PR 43%), a reagáló betegekre vonatkozóan egy 19,4 hónapos (tartomány 5,3-38,9 hónap) előrevetített medián TTP-értékkel.

Kezdeti kezelés, nagy tumor tömegű betegség, hetente egyszer, 4 hétig

Három vizsgálat összesített adatai szerint, 39 relabáló, 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 relabáló, 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 ismételen ebben a vizsgálatban. A vizsgálatba bevont 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).

Kezdeti 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 (ciklofoszamid 750 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m², legfeljebb 2 mg az 1. napon és prednisolon 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-rank 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-rank 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-rank próba).

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

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

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 $P = 0,029$

Vizsgálat	Kezelés (n)	Medián követési idő (hónap)	Összesített válasz arány (%)	Teljes válasz (%)	Medián TTF/PFS/ EFS (hónap)	Teljes túlélési arány (%)
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 (*event free survival*)

TTP – A progresszióig vagy a halálig eltelt idő (*time to progression or death*)

PFS – Progressziómentes túlélés (*progression-free survival*)

TTF – A kezelés hatástalanná válásáig eltelt idő (*time to treatment failure*)

Teljes túlélési arány – túlélési arányok az analízisek időpontjában

Fenntartó kezelés

Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus, III. 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, az EFS, a TNLT és a TNCT 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	406 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)
Kockázat csökkenés		50%		39%

Másodlagos hatásosság		
Teljes túlélés (medián)	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)
Kockázat csökkenés	11%	-6%
Eseménymentes túlélés (medián)	38 hónap	NR
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)
Kockázat csökkenés	46%	36%
TNLT (medián)	NR	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)
Kockázat csökkenés	39%	34%
TNCT (medián)	NR	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)
Kockázat csökkenés	40%	39%
Összesített válaszarány*	55%	74%
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%
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.

Relabáló/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	Kockázatcsökkenés 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”): komplett 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-rank próba). A medián PFS 42,2 hónap volt a fenntartó rituximab- csoportban és 14,3 hónap a megfigyelt csoportban. A Cox-regressziós analízist alkalmazva a betegség progressziójának vagy a halálnak a kockázata 61%-kal csökkent a fenntartó rituximab-kezelés hatására a megfigyelt csoporthoz képest (95% CI; 45%–72%). A Kaplan-Meier módszerrel számított progressziómentességi arány a 12. hónapban 78% volt a fenntartó rituximab-csoportban, míg 57% volt a megfigyelt csoportban. Az össz túlélés analízis megerősítette, hogy a rituximab fenntartó kezelés hatása szignifikánsan előnyösebb a megfigyelt csoporthoz hasonlítva ($p = 0,0039$ log-rank 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 rituximab-t a kezelési ciklus első napján adták.

A végső hatékonysági analízis magába foglalta az összes randomizált beteget (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medián követési időtartam kb. 31 hónap volt. A két kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt az alap betegség-jellemzői és a beteg státusa szempontjából. A végső analízis igazolta, hogy az R-CHOP kezelés klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást váltott ki az eseménymentes túlélés időtartamában (az elsődleges hatásossági paraméter; ahol az esemény halált, a lymphoma relapszusát, vagy progresszióját, vagy egy új, antilymphoma kezelés megkezdését jelentette) ($p = 0,0001$). A Kaplan–Meier-analízis szerint az eseménymentes túlélés medián időtartama 35 hónap volt az R-CHOP-csoportban, míg a CHOP-csoportban csak 13 hónap, ami 41%-os rizikócsökkenést jelent. A 24. hónapban a teljes túlélés 68,2% volt az R-CHOP-csoportban és 57,4% a CHOP-csoportban. A teljes túlélés időtartamának ezután következő analízise, melyet átlagosan 60 hónapos követés után végeztek, igazolta az R-CHOP-kezelés előnyét a CHOP-kezeléssel 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 komplett válaszarány 8 ciklus után 76,2% volt az R-CHOP-csoportban és 62,4% a CHOP-csoportban ($p = 0,0028$). A betegség progressziójának rizikója 46%-kal, a visszaesés rizikója 51%-kal csökkent. Minden beteg-alcsoportban (nem, kor, korhoz igazított IPI, Ann Arbor stádium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-tünetek, nagy tumor tömegű betegség, extra-nodális helyek, csontvelő érintettsége) az eseménymentes túlélés és össz túlélés rizikó aránya (az R-CHOP CHOP-hoz hasonlítva), 0,83, illetve 0,95 alatt volt. Az R-CHOP kezelés az eredmények javulását váltotta ki mind a kis-rizikójú, mind a nagy-rizikójú betegekben a korhoz igazított IPI szerint.

Klinikai laboratóriumi megfigyelések

Hatvanhét betegből egynél sem észleltek humán anti-egér antitest képződést (*human anti-mouse antibody*, HAMA). A 356, gyógyszer elleni antitestre (ADA) vizsgált beteg 1,1%-a (4 beteg) volt pozitív.

Chronicus lymphocytás leukaemia

Két nyílt, randomizált vizsgálatban összesen 817, korábban nem kezelt, és 552 relabáló/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 dózisban alkalmazták az első ciklus során a kemoterápiát megelőző napon, és 500 mg/m² dózisban a további kezelési ciklusok első napján. A relabáló/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 relabáló/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 ($p < 0,0001$, log-rank 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-rank próba) (12a. táblázat). A progressziómentes túlélés tekintetében mutatkozó előny következetesen megfigyelhető volt a betegek legtöbb alcsoportjában, melyeket a vizsgálat megkezdésekor a betegség kockázata szerint analizáltak (pl. Binet-A-C stádium) (12b. táblázat).

12a. táblázat Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése

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

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 (<i>disease free survival, DFS</i>)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Új kezelésig eltelt idő	47,2	69,7	< 0,0001	42%

A válszarány és a CR arány analízise ká-négyzet próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el (*not reached*); n.a.: nem értelmezhető (*not applicable*)

*: csak a CR-t, nPR-t (*nodular partial response*, noduláris részleges válasz), PR-t elért betegeknek vonatkozik

***: csak a CR-t elért betegeknek vonatkozik

12b. táblázat Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése progressziómentes túlélés relatív házardok a binet stádium szerint (beválsztás szerinti populáció, ITT) – 48,1 hónapos medián megfigyelési idő

Progressziómentes túlélés (PFS)	A 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 relabáló/refrakter vizsgálatban, a medián progressziómentes túlélés (elsődleges végpont) 30,6 hónap volt az R-FC-csoportban és 20,6 hónap az FC-csoportban ($p = 0,0002$, log-rank 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 Relabáló/refrakter chronicus lymphocytás leukaemia kezelése - a rituximab és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése a csak FC-kezeléssel szemben (medián megfigyelési idő: 25,3 hónap)

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő Kaplan-Meier-féle becslése (hónap)			Kockázat csökkenés
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-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%
Válszarány (CR, nPR vagy PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
CR arány	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
A válasz időtartama*	27,6	39,6	0,0252	31%
Betegségmentes túlélés (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Új CLL kezelésig eltelt idő	34,2	NR	0,0024	35%

A válszarány és a CR arány analízise ká-négyzet próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el n.a.: nem értelmezhető

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

***: csak a CR-t elért betegeknek 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 relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknek, szintén magas összesített válszarányt 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 komplett választ) és alátámasztják a rituximabbal történő ismételt kezelés hatásosságát.

Gyermekek és serdülők

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált 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 > az adott intézményben alkalmazott felnőttkori normálérték felső határértékének kétszerese (>Nx2)], vagy bármilyen IV. stádium, vagy BAL. A betegek véletlen besorolás alapján vagy LMB kemoterápiát, vagy LMB kemoterápiával kombinálva hat intravénás rituximab infúziót kaptak 375 mg/testfelszín m² dózisban (kettőt-kettőt a két indukciós kezelési ciklusban és egyet-egyet a két konszolidáló kezelési ciklusban), az LMB kezelési rend szerint. Összesen 328 randomizált beteget vontak be a hatásossági elemzésekbe, akik közül egy 3 éves kor alatti beteg LMB kemoterápiával kombinált rituximabot kapott.

A két vizsgálati kar, az LMB (LMB kemoterápia) és az R-LMB (LMB kemoterápia rituximabbal együtt), jól kiegyensúlyozottak voltak a kiindulási jellemzők tekintetében. A betegek medián életkora az LMB-karon 7 év, az R-LMB-karon pedig 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 tartozott a C3 csoportba az LMB-karon és 11,0%-uk az R-LMB-karon. A Murphy-féle besorolás alapján a betegek többsége vagy BL-szerinti 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 (amit a második CYVE kezelési ciklust követően a reziduumban kimutatott életképes sejtek bizonyítanak), bármelyik is következzen be előbb. A másodlagos hatásossági végpont az OS és a CR (komplett remisszió) volt.

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 rituximab való kiegészítésének előnyét a másodlagos végpont OS is igazolta: OS HR 0,36 (95%-os CI: 0,16–0,81).

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

Klinikai tapasztalatok rheumatoid arthritisben

A rituximab biztonságosságát és hatásosságát a rheumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek enyhítésében olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a TNF-gátlókra, egy pivotális, randomizált, kontrolllos, 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 hosszú távú 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 (beválasztás szerinti/ITT populáció)

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

†Eredmény a 24. héten

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

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

Radiológiai vizsgálattal kimutatható válasz

Az ízület szerkezeti károsodásának mértékét radiológiai módszerekkel értékelték és a módosított Sharp összpontszám (mTSS), illetve 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, kezelésbe bevont populáció [mITT])

	Placebo+MTX	Rituximab+MTX 2 × 1000 mg
1. vizsgálat	(n = 184)	(n = 273)
Kiinduláshoz viszonyított átlagos változás		1,01*
Módosított Sharp összpontszám	2,30	
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 betegeknek

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

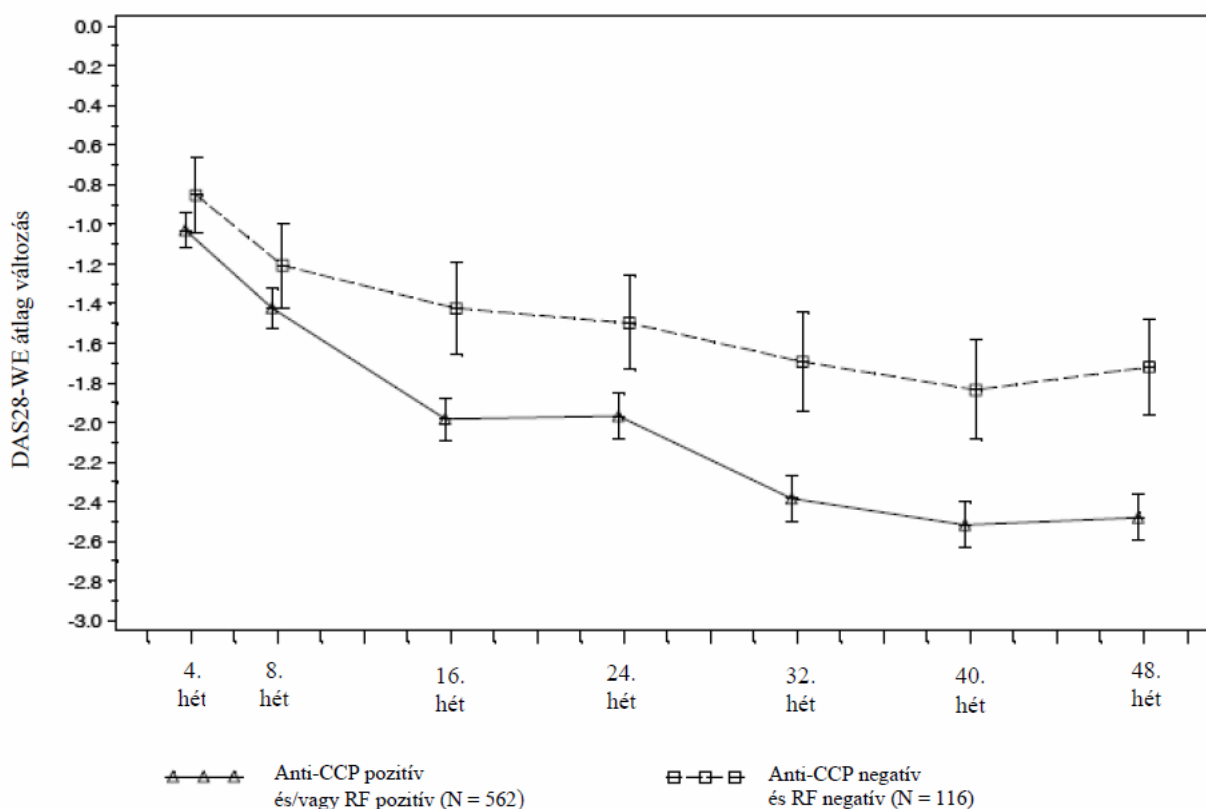
A rituximabbal kezelt betegeknek a hatásossági végpontokat a kezelés elkezdése előtti autoantitest státusz szerint elemezték. A kiinduláskor RF és/vagy anti-CCP szeropozitivitást mutató betegeknek az ACR20 és 50 válasz elérésének valószínűsége szignifikánsan nagyobb volt a 24. héten, mint a szeronegatív betegeknek (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 betegeknek, mint a szeronegatív betegeknek. A szeropozitív betegeknek DAS28 WE pontszám is szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a szeronegatív betegekhez képest (1. ábra).

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

	24. hét		4 hét	
	Szeropozitív (n = 514)	Szeronegatív (n = 106)	Szeropozitív (n = 506)	Szeronegatív (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR válasz (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-WE átlagos változása	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

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

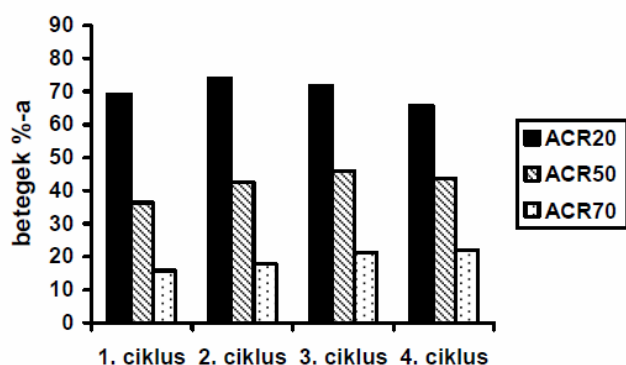
1. ábra A DAS28-WE-nek a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított változása, kiindulási autoantitest-státusz szerint



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 (betegként, 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 eltekint a rituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál autoimmun arthritisben. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk.

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

A remisszió indukciója felnőtteknél

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

A betegeket 1:1 arányban randomizálták: orális ciklofoszfamidot kaptak naponta (2 mg/ttkg/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 dóziszú glükokortikoidot) kaptak naponta 1-3 napon át, amelyet orális prednizon követett (1 mg/ttkg/nap, de 80 mg/napot nem meghaladó dózisban). A prednizon dózisének 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 (19. táblázat).

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

	Rituximab (n = 99)	Ciklofoszfamid (n = 98)	Kezelési különbség (rituximab- ciklofoszfamid)
Arány	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b -os 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 konfidenciaszint egy további, 0,001 alfa értéket tükröz, ami érthetővé teszi az interim hatásossági analízist.

20. táblázat Komplet remisszió a 6. hónapban, betegség-státuszonként

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

A legrosszabb eset imputációja a hiányzó adatokkal rendelkező betegekhez vonatkozik.

Komplet remisszió a 12. és a 18. hónapban

A rituximab-csoportban a betegek 48%-a ért el komplet remissziót a 12. hónapra, és a betegek 39%-a ért el teljes remissziót a 18. hónapra. A ciklofoszfamiddal kezelt betegek (a komplet remisszió fenntartása érdekében utólag azatioprinnal kezelték) 39%-a ért el komplet remissziót a 12. hónapra és a betegek 33%-a ért el komplet remissziót a 18. hónapra). A 12. hónaptól a 18. hónapig 8 relapszust 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 biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozóan.

Fenntartó kezelés felnőtteknél

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

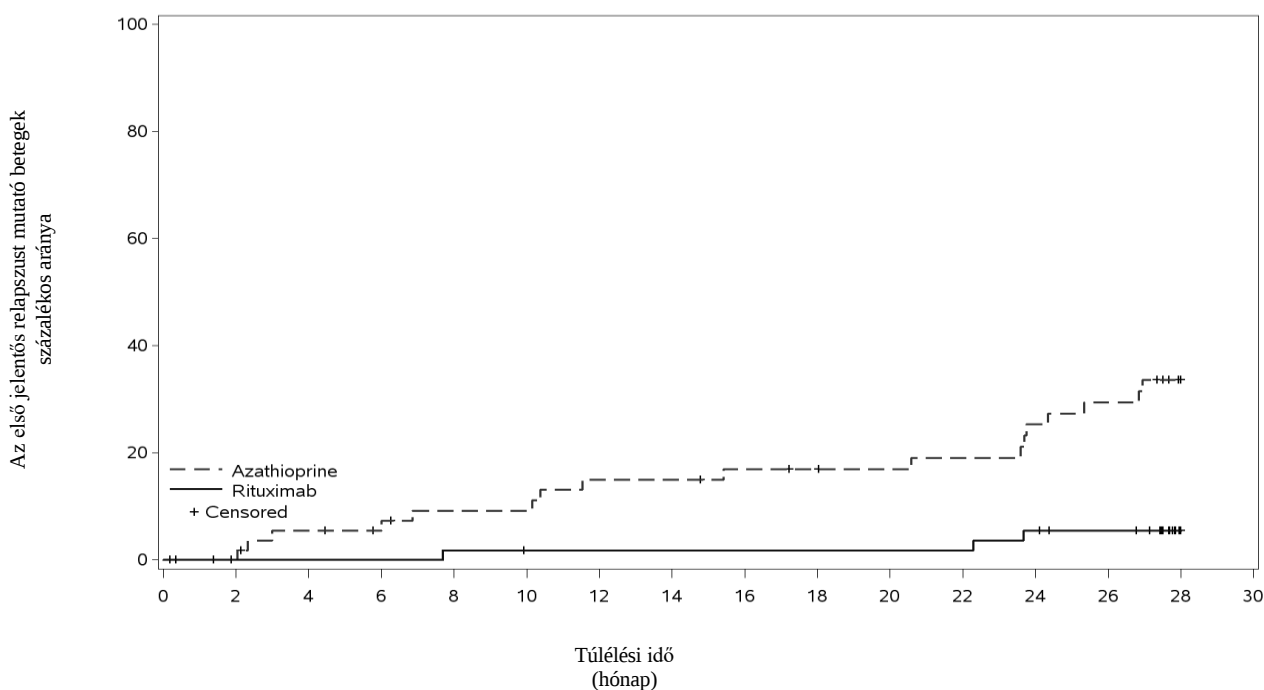
Minden beteget a 28. hónapig követtek (az utolsó ritu-infúzió után 10, illetve az utolsó azatioprin-dózis után 6 hónapig). Minden olyan betegnél, akinél a CD4 + T-lymphocyták száma kisebb volt, mint $250/\text{mm}^3$ kötelező volt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia profilaxis. Az elsődleges eredményességi mutató a jelentős relapszusok aránya volt a 28. hónapban.

Eredmények

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

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

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



A jelentős relapszust mutató betegek száma															
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Kockázatnak kitett betegek száma															
Azatioprin	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 cenzorálták.

Laboratóriumi értékelések

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

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

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

A vizsgálat egy kezdeti, 6 hónapig tartó remisszióindukciós fázisból és az azt követő legalább 18 hónapos utánkövetésből állt, összesen legfeljebb 54 hónapig (4,5 évig). A betegeknek legalább 3 dózis intravénás metilprednizolont (naponta 30 mg/ttkg, legfeljebb napi 1 g) kellett kapniuk az első intravénás rituximab infúzió előtt. Klinikailag indokolt esetben lehetőség volt az intravénásmetilprednizolon 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.

Utánkövető kezelés

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

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

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

Huszonötből 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 tapasztalatok pemphigus vulgarisban

PV 1. vizsgálat (ML22196)

Ebben a randomizált, nyílt, kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban a rövidtávú, alacsony dóziszú glükokortikoid (prednizon) terápiával kombinált rituximab hatásosságát és biztonságosságát újonnan diagnosztizált, közepesen súlyos vagy súlyos pemphigusban (74 pemphigus vulgaris [PV] és 16 pemphigus foliaceus [PF]) szenvedő 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 dóziszú 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 dóziszú prednizon-kezelésre, vagy a standard dóziszú prednizon-kezelésre. A rituximab-csoportba randomizált betegek egy 1000 mg dóziszú kezdő, intravénás rituximab infúziót kaptak az 1. vizsgálati napon, közepesen súlyos betegségben 0,5 mg/ttkg/nap dóziszú orális prednizonnal kombinálva, melyet 3 hónap alatt fokozatosan lecsökkentettek, súlyos betegségben pedig 1 mg/ttkg/nap dóziszú orális prednizonnal kombinálva, melyet 6 hónap alatt fokozatosan lecsökkentettek, majd egy második 1000 mg dóziszú intravénás infúziót kaptak a 15. vizsgálati napon. A 12. és a 18. hónapban a betegek egy 500 mg dóziszú fenntartó rituximab infúziót kaptak. A standard dóziszú prednizon-csoportba randomizált, közepesen súlyos betegségben szenvedő betegek kezdő dózisként 1 mg/ttkg/nap orális prednizont kaptak, 12 hónap alatt fokozatosan lecsökkentve, a súlyos betegségben szenvedő betegek pedig kezdő

dózisként 1,5 mg/ttkg/nap orális prednizont kaptak, 18 hónap alatt fokozatosan lecsökkentve. A rituximab-csoportban lévő relabáló 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 $\geq$ 2 hónap).

A PV 1. vizsgálat eredményei

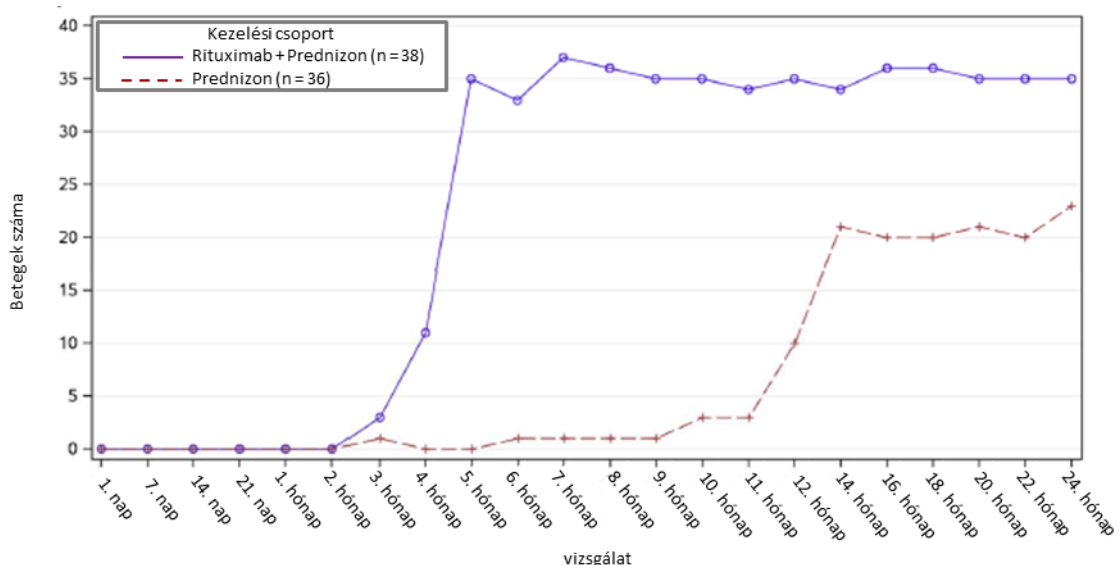
A vizsgálat PV-ben szenvedő betegeknél a rituximab és alacsony dózisú prednizon-kezelés statisztikailag szignifikáns eredményt mutatott a standard dózisú prednizzonnal szemben, a CROff $\geq$ 2 hónap 24. havi elérése tekintetében (lásd 22. táblázat).

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

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

Azoknak a betegeknél 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 betegeknél a száma, akiknél a kortikoszteroid-kezelést leállították, vagy minimális kortikoszteroid-kezelést kaptak, az idő függvényében



Post hoc retrospektív laboratóriumi értékelések

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

betegeknél.

PV 2. vizsgálat (WA29330)

Egy randomizált, kettősvak, maszkírozott, aktív komparátoros, multicentrikus vizsgálatban a rituximab és a mikofenolát-mofetil (MMF) hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze és értékelték közepes és súlyos állapotú PV-ben szenvedő betegeknél, akiket 60–120 mg/nap vagy ezzel ekvivalens (1,0–1,5 mg/ttkg/nap) dózisú orális prednizonnal kezeltek a vizsgálatba való bevonáskor, és fokozatosan 60 vagy 80 mg/nap dózisra csökkentették az 1. 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 dóziscsökkentéssel kombinációban alkalmazott orális kortikoszteroidokkal szemben, a kortikoszteroid-mentes komplett remisszió (CROff kortikoszteroid) ≥ 16 hét elérésében az 52. héten (23. táblázat). A betegek többsége a módosított beválasztás szerinti (mITT) populációban újonnan diagnosztizált volt (74%), és a betegek 26%-ának volt már felállított diagnózisa (a betegség ideje ≥ 6 hónap, és PV-re kaptak már előzetes kezelést).

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

	rituximab (N = 62)	MMF (N = 63)	különbség (95%-os CI)	p-érték
Válaszadók száma (válaszarány [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%–45,15%)	<0,0001
Újonnan diagnosztizált betegek	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Felállított diagnózissal rendelkező betegek	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = mikofenolát-mofetil. CI = konfidencia intervallum. Újonnan diagnosztizált betegek = a betegség ideje < 6 hónap vagy nem kaptak előzetes kezelést PV-re. Felállított diagnózissal rendelkező betegek = a betegség ideje ≥ 6 hónap és kaptak már előzetes kezelést PV-re. A p-értékhez Cochran-Mantel-Haenszel tesztet használtak.				

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

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 ($p=0,0005$).

Betegségfellángolások

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

Laboratóriumi értékelések

Az 52. hétre a 63 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 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 dózissal, intravénás infúzióban kezeltek 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 dózisban alkalmaztak, intravénás infúzióban, hetente egyszer 4 alkalommal 203 olyan NHL-ben szenvedő betegnél, akiket korábban még nem kezeltek rituximabbal, és így az átlag C_{max} a negyedik infúzió után 486 µg/ml volt (tartomány 77,5-996,6 µg/ml). A rituximab kimutatható volt a betegek szérumában az utolsó kezelés befejezése után 3-6 hónappal. Amikor a rituximabot 375 mg/m² dózisban, 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 dózist 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/m² infúziót adtak be, amelyet egy-egy rituximab 375 mg/m² intravénás infúzió követett a konszolidáló ciklusokban (3. és 4. ciklus), a maximális koncentráció a negyedik infúzió (2. ciklus) után volt a legmagasabb 347 mikrogramm/ml-es mértani átlaggal; ezután alacsonyabb maximumkoncentráció-mértani átlagok alakultak ki (4. ciklus: 247 mikrogramm/ml). Ezzel az adagolási renddel fennmaradtak a mélyponti szintek (mértani átlagok: 41,8 mikrogramm/ml (adagolás előtt a 2. ciklusban; 1 ciklus után), 67,7 mikrogramm/ml (adagolás előtt a 3. ciklusban; 2 ciklus után) és 58,5 mikrogramm/ml (adagolás előtt a 4. ciklusban; 3 ciklus után)). Az 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 megfigyeltékhez.

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.

Chronicus lymphocytás leukaemia

A rituximabot intravénás infúzióban alkalmazták 375 mg/m² dózisban az első ciklus során, amit 500 mg/m² -re emeltek, és 5 cikluson át ebben a dózisban adták, fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kombinálva CLL-ben szenvedő betegek esetében. Az átlag C_{max} (N = 15) 408 µg/ml volt (tartomány 97-764 µg/ml) az ötödik 500 mg/m²-es infúzió után és az átlag terminális felezési idő 32 nap (tartomány 14-62 nap).

Rheumatoid arthritis

A két hét különbséggel adott két 1000 mg-os rituximab intravénás infúzió után az átlagos terminális felezési idő 20,8 nap (tartomány: 8,58-35,9 nap), az átlagos szisztémás clearance 0,23 l/nap (tartomány: 0,091-0,67 l/nap) és az átlagos egyensúlyi megoszlási térfogat 4,6 l (tartomány: 1,7-7,51 l) volt. Ugyanezeknek az adatoknak a populációs farmakokinetikai analízise során hasonló átlagos értékeket kaptak a szisztémás clearance-re (0,26 l/nap) és a felezési időre (20,4 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 májbetegeken nyert farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

A rituximab farmakokinetikáját két 500 mg-os és 1000 mg-os intravénás dózis 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 dózishoz 157-171 µg/ml, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 298-341 µg/ml volt. A második infúzió után az átlagos C_{max} -érték a 2×500 mg-os dózishoz 183-198 µg/ml, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 355-404 µg/ml volt. Az átlagos terminális felezési idő 2×500 mg-os dózishoz 15-16 nap, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 17-21 nap volt. Mindkét dózishoz 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 dózishoz 170-175 µg/ml, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 317-370 µg/ml volt. A második infúzió után az átlagos C_{max} -érték a 2×500 mg-os dózishoz 207 µg/ml, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 377-386 µg/ml volt. Az átlagos terminális felezési idő a második kezelési ciklus második infúziója után a 2×500 mg-os dózishoz 19 nap, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 21-22 nap volt. A rituximab farmakokinetikai paraméterei a két kezelési ciklus során hasonlóak voltak.

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

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

Felnőtt betegek

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

Gyermekek és serdülők

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

Pemphigus vulgaris

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

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

Paraméter	Infúziós ciklus	
	1000 mg, 1. ciklus 1. és 15. nap N=67	1000 mg, 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 rituximab dózis után (az 1. és 15. napon az 1. ciklushoz kapcsolódóan) a rituximab PK-paraméterei PV-ben szenvedő betegeknel hasonlóak voltak, mint a GPA/MPA-ban és RA-ban szenvedő betegeknel. 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 majmokban a B-sejtek perifériás vérben és a nyirokszövetben várhatóan bekövetkező farmakológiai deplécióján kívül más hatást nem mutatottak ki.

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

Nem végeztek standard mutagenitási vizsgálatokat, mivel ezek a vizsgálatok nem relevánsak ennél a molekulánál. Hosszú távú 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 káros hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

A Truxima legfeljebb 30 °C-on, egyszer 10 napos időtartamig tárolható, de legfeljebb az eredeti lejárat dátumig. Az új lejárat dátumát rá kell írni a dobozra. A Truxima-t a hűtőből történt kivétel követően tilos visszatenni a hűtőbe.

Hígított készítmény

A 0,9%-os nátrium-klorid oldattal elkészített rituximab infúziós oldat fizikai és kémiai stabilitása igazolt az elkészítés után 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten 30 napig, majd azt követően szobahőmérsékleten (≤ 30 °C) tárolva további 24 órán át, vagy az elkészítés után legfeljebb 30 °C-on tárolva 10 napig.

Az 5%-os D-glükóz oldattal elkészített rituximab infúziós oldat 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten tárolva 24, illetve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) tárolva 12 órán keresztül fizikailag és kémiaiilag stabil.

Az elkészített infúziós oldatot mikrobiológiai szempontból nézve azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha az oldat készítése validált és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Truxima 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

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

Truxima 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

A Truxima elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni. A szükséges mennyiségű Truxima-t aszeptikus körülmények között kell felszívni, majd fel kell hígítani a számított (1-4 mg/ml) koncentrációra egy infúziós tartályban, mely steril, pirogén mentes, injekcióhoz való 9 mg/ml

(0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, vagy 5%-os D-glükóz vizes oldatot tartalmaz. Az oldat összekeverése céljából néhányszor óvatosan fel kell fordítani a tartályt, hogy a habzást elkerüljék. Gondoskodni kell az elkészített oldat sterilitásának biztosításáról. Minthogy a gyógyszer nem tartalmaz semmiféle baktérium-ellenes tartósítószert vagy bakteriosztatikus anyagot, 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 hulladékhanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Truxima 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
EU/1/16/1167/002

Truxima 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
EU/1/16/1167/001
EU/1/16/1167/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. február 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. november 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld
89231 Neu-Ulm, Bavaria
Németország

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles, 06410, Biot,
Franciaország

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Spanyolország

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

• **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

Nem onkológiai javallatok

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

Alkalmazási előírás

Tájékoztató orvosok részére

Tájékoztató betegek részére

Betegfigyelmeztető kártya

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

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

A Truxima „Tájékoztató betegek részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Részletes információ a fertőzések és a PML kockázatáról
- Információ a fertőzések okozta panaszokról és tünetekről, különösen a PML-ről és annak szükségességéről, hogy azonnal kezelőorvosukhoz kell fordulniuk, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik
- Figyelmeztetés annak fontosságáról, hogy társukkal vagy gondviselőjükkel megosszák ezt az információt
- Információ a Beteg figyelmeztető kártyáról

A Truxima „Betegfigyelmeztető kártya” nem onkológiai indikációkban a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

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

Onkológiai javallatok:

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

Alkalmazási előírás

„Tájékoztató orvosok részére”

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

- Tájékoztató arról, hogy a nem megfelelő alkalmazási módból eredő hibák elkerülése érdekében a készítményt csak intravénásan szabad alkalmazni.

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Truxima 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként.
10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) egyszer 10 napos időtartamig tárolható, de legfeljebb az

eredeti lejárat 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1167/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

truxima 100 mg

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)

Truxima 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
rituximab
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Truxima 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként.
10 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
500 mg / 50 ml
1 db injekciós üveg
2 (2 x 1) injekciós üveg (gyűjtőcsomagolás)

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) egyszer 10 napos időtartamig tárolható, de legfeljebb az

eredeti lejárat 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1167/001
EU/1/16/1167/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

truxima 500 mg

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)

Truxima 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
rituximab
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE , TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEG FIGYELMEZTETŐ KÁRTYA SZÖVEGE NEM ONKOLÓGIAI INDIKÁCIÓKBAN KEZELT BETEGEK RÉSZÉRE

<u>Truxima (rituximab) Betegfigyelmeztető kártya nem onkológiai betegségekből 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 Truxima-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 pénztárcájában vagy a kezitáskájában. • Mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, egészségügyi szakembernek vagy fogorvosnak, akihez Ön vizsgálatra megy – ne csak a Truxima-t felíró szakorvosnak. Tartsa meg ezt a kártyát az utolsó Truxima adag beadását követő 2 éven keresztül. Ennek az az oka, hogy a mellékhatások több hónappal a kezelés után is kialakulhatnak. Mikor nem kaphatok Truxima-t? Nem kaphat Truxima-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 egy fertőzés jelei? Figyelje a következő, fertőzésre utaló lehetséges jeleket: • láz vagy tartósan fennálló köhögés • fogyás	Milyen további információkat kell még tudnom? Nagyon ritkán a Truxima súlyos agyi fertőzést okozhat, amit „progresszív multifokális leukoencefalopátiának” (PML) neveznek, és amely halálos kimenetelű lehet. • A PML tünetei közé tartoznak: - zavartság, emlékezetvesztés, gondolkodási zavar - egyensúlyzavar vagy a járásban, illetve 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, és mondja el nekik azt is, hogy Truxima-kezelésben részesül. Hol talállok további információt? További információért olvassa el a Truxima betegtájékoztatóját. A kezelés időpontjának kezdete, és az 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 kártyán olvasott információkkal kapcsolatban bármilyen kérdése merül fel, forduljon kezelőorvosához vagy ápolójához.
--	---

• fájdalom anélkül, hogy megsérült volna • általános rossz közérzet vagy kedvetlenség Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha ezek közül bármelyiket észleli, és mondja el nekik azt is, hogy Truxima-kezelésben részesül.	
---	--

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Truxima 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Truxima 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

rituximab

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél 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 Truxima és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Truxima alkalmazása előtt
3. Hogyan kell a Truxima-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Truxima-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Milyen típusú gyógyszer a Truxima?

A Truxima 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 Truxima-t?

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

a) Non-Hodgkin limfóma

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

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

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

Gyermekek és serdülők esetében a Truxima-t úgynevezett kemoterápiával kombinációban adják.

b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség

A krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (krónikus limfoid leukémia, angol betűszóval 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 halmozódnak fel. Ezeknek a kóros B-limfocitáknak a szaporodása okozza az Ön tüneteit. A kemoterápiával kombinált Truxima elpusztítja ezeket a sejteket, melyek aztán biológiai folyamatok révén, fokozatosan eltávoznak a szervezetből.

c) Reumatoid artritisz

A Truxima-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 Truxima-t olyan reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél alkalmazzák, akik már más gyógyszeres kezelésben részesültek, de ezek hatástalanná váltak, nem értek el megfelelő hatást vagy mellékhatásokat okoztak. A Truxima-t általában egy metotrexát nevű gyógyszerrel együtt alkalmazzák.

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

Azok a betegek reagálnak legjobban a Truxima-ra, akiknél a reumafaktor (RF) vagy az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) vérvizsgálati eredménye pozitív volt. Reumatoid artritisz fennállása esetén általában mindkét teszt pozitív és segít a diagnózis megerősítésében.

d) Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz

A Truxima-t a granulomatózus poliangiitisz (régábban Wegener granulomatózisnak hívták) és a mikroszkópos poliangiitisz kezelésére alkalmazzák kortikoszteroidokkal együtt adagolva felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.

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

e) Pemfigusz vulgárisz

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

2. Tudnivalók a Truxima alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Truxima-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 súlyos szívelégtelensége vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegsége van, és reumatoid artritiszben, granulomatózus poliangiitiszben, mikroszkópos poliangiitiszben vagy pemfigusz vulgáriszban szenved.

Ne alkalmazza a Truxima-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 Truxima-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- ha úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz) van vagy volt régebben. Erre azért van szükség, mert néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B-fertőzésük, a betegség újra felléphet, mely nagyon ritkán halálos kimenetelű is lehet. Ezért azokat a betegeket, akiknek volt már hepatitisz B-fertőzésük, a kezelőorvos gondosan ellenőrzi, hogy van-e olyan jel, ami erre a fertőzésre utal.
- ha volt valaha bármikor szívbetegsége (pl. angina, szívritmuszavar vagy szívelégtelenség) vagy légzési problémája.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a Truxima-t. Lehetséges, hogy a Truxima alkalmazása során a kezelőorvosának fokozott figyelemmel kell kísérnie az Ön kezelését.

Ha reumatoid arthritisben, granulomatózus poliangiitisben, mikroszkópos poliangiitisben vagy pemfigusz vulgarisban szenved, szintén közölje kezelőorvosával

- ha azt gondolja, hogy fertőzése lehet, még akkor is, ha az enyhe, mint például egy megfázás. A Truxima azokra a sejtekre van hatással, melyek segítenek a fertőzések elleni védekezésben, ezért várnia kell, amíg a fertőzés elmúlik, és csak utána kaphat Truxima-kezelést. Kérjük, azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban sok fertőzésen esett át, vagy jelenleg súlyos fertőzésekben szenved.
- ha azt gondolja, hogy a közeljövőben védőoltásra lehet szüksége, beleértve a külföldi utazások esetén szükséges védőoltásokat is. Néhány védőoltást nem lehet a Truxima-val egyidejűleg vagy a Truxima beadását követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a Truxima-kezelés előtt.

Gyermekek és serdülők

Non-Hodgkin limfóma

A Truxima 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.

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

Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz

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

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

Egyéb gyógyszerek és a Truxima

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

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,

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

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, Önnek és partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Truxima-kezelés alatt és még 12 hónapig a kezelés befejezése után.

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

6 hónap során nem ajánlott szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rituximab nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Truxima poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 7 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz egy 10 ml-es injekciós üvegben és 35 mg poliszorbát 80-at (E433) egy 50 ml-es injekciós üvegben, ami 0,7 mg/ml-nek (10 ml-es injekciós üveg esetén) vagy 3,5 mg/ml-nek (50 ml-es injekciós üveg esetén) felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhat. Mondja el orvosának, ha bármilyen ismert allergiája van.

A Truxima nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan adják be a Truxima-t?

Hogyan adják be a Truxima-t?

A Truxima-t olyan orvos vagy nővér 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 Truxima-t mindig cseppinfúzió formájában adják be (intravénás infúzióban).

A Truxima beadása előtt alkalmazott gyógyszerek

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

Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?

a) Ha Ön non-Hodgkin-limfóma miatt áll kezelés alatt

- *Ha csak Truxima-val kezelik*
Hetente fog Truxima-t kapni, összesen 4 alkalommal. Lehetséges, hogy ezt a Truxima-kúrát meg fogják ismételni.
- *Ha kemoterápiával együtt kap Truxima-t*
A Truxima-t a kemoterápiával egy napon fogja megkapni. Ezt általában 3 hetente, összesen 8-szor adják.
- *Ha Ön jól reagál a kezelésre, akkor lehet, hogy a Truxima-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 Truxima-t kapni. Legfeljebb 6 alkalommal kap Truxima-t 3,5–5,5 hónap leforgása alatt.*

b) Ha Ön krónikus nyiroksejtes fehérvérűség miatt áll kezelés alatt

Amikor Ön a Truxima-t kemoterápiával együtt kapja, a Truxima infúziót az első kezelési ciklus megkezdése előtti napon (0. nap), majd ezután minden kezelési ciklus első napján fogja kapni, összesen 6 cikluson keresztül. Minden ciklus 28 napig tart. A kemoterápiát a Truxima infúzió után kell alkalmazni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy szüksége van-e egyidejű kiegészítő kezelésre.

c) Ha Ön reumatoid artritisz miatt áll kezelés alatt

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

d) Ha Ön granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz miatt áll kezelés alatt
A Truxima-kezelés négy külön infúzióból áll, amelyek hetente kerülnek beadásra. A Truxima-kezelés megkezdése előtt általában kortikoszteroidokat is adnak, injekció formájában. Kezelőorvosa bármikor rendelhet Önnek szájon át bevehető kortikoszteroidokat, hogy betegségét kezelje.
Amennyiben Ön legalább 18 éves és jól reagál a kezelésre, a Truxima-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 Truxima-kezelést (legfeljebb 5 évig), attól függően, hogy Ön hogy reagál a gyógyszerre.

e) Ha Ön pemfigusz vulgarisz miatt áll kezelés alatt

Egy kezelési kúra két külön infúzióból áll, melyeket 2 hét különbséggel alkalmaznak. Amennyiben Ön jól reagál a kezelésre, a Truxima-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 közepesen súlyos, de néhány súlyos lehet és kezelést igényel. Ezek közül néhány reakció ritkán halálos kimenetelű volt.

Infúziós reakciók

Az első infúzió beadása során vagy utána 24 órán belül láz, hidegrázás és reszketés jelentkezhet. Kevésbé gyakran, néhány beteg esetében előfordulhat fájdalom az infúzió beadásának helyén, a bőr felhólyagosodása, viszketés, hányinger, fáradtság, fejfájás, légszomj, vérnyomásemelkedés, zihálás, torokfájás, nyelv- vagy torokduzzanat, orrfolyás vagy orrviszketés, hányás, kipirulás, szapora szívverés, szívroham vagy alacsony vérlemezkeszám. Ha szívbetegsége vagy anginája van, 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 második infúzió után ezek a tünetek kevésbé fordulnak elő. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Truxima-kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

Fertőzések

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

- láz, köhögés, torokfájás, vizelet ürítésekor égő érzés vagy gyengeség érzése, illetve rossz közérzet
- 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 Truxima-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 arthritisz, granulomatózus poliangiitisz, mikroszkópos poliangiitisz vagy pemfigusz vulgárisz 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 jelentkezhethet, 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 is jelentkezhethet. **Mondja el azonnal kezelőorvosának, ha e tünetek bármelyike fellép Önnél.**

Egyéb mellékhatások

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

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

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

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

- vérmérgezés (szepszis), tüdőgyulladás, övsömör, nátha, hörghurut, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, melléküreggyulladás, hepatitisz B
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), az összes vérsejttípus alacsony száma
- allergiás reakció (túlérzékenység)
- magas vércukorszint, testtömegcsökkenés, duzzanat az arcon és a testen, emelkedett „laktát-dehidrogenáz (LDH)” enzimszint a vérben, alacsony kalciumszint a vérben
- szokatlan érzések a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, szúró, égő érzés, borzongás érzés a bőrön, tapintásérzés csökkenése
- nyugtalanság, elalvási nehézségek
- az arc vagy a bőr egyéb területeinek kipirulása a vérerek kitágulása miatt
- szédülés, szorongás
- fokozott könnytermelés, könnycsatorna-elérés, gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás)
- fülcsengés, fülfájás
- szívbetegségek (például szívroham, szabálytalan vagy szapora szívverés)
- magas vagy alacsony vérnyomás (leginkább felállást követően kialakuló vérnyomáscsökkenés)
- a légutakban lévő izmok összehúzódása, amely sípoló légzést okoz (hörgőszűkület), a tüdő, a torok vagy az orrmelléküregek gyulladása vagy irritációja, légszomj, orrfolyás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a torok és a száj irritációja vagy kifeléelyesedése, nyelési nehézség, székrekedés, emésztési zavarok
- táplálkozási zavarok, csökkent táplálkozás miatt fogyás
- csalánkiütés, fokozott izzadás, éjszakai izzadás
- izomrendellenességek – pl. feszes izmok, ízületi vagy izomfájdalom, hát- és nyakfájás
- általános rossz közérzet vagy nyugtalanság, fáradtság érzet, remegés, influenza tünetei
- többszervi elégtelenség.

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

- véralvadási zavarok, a vörösvértestek csökkent termelése és a vörösvértestek fokozott pusztulása (aplasztikus hemolitikus anémia), nyirokcsomó-duzzanat vagy -megnagyobbodás
- rossz hangulat és a szokásos tevékenységek iránti érdektelenség vagy kedvetlenség, idegesség

- az ízérzés zavara – pl. megváltozik az ételek íze
- szívbetegség – pl. lassú szívverés, mellkasi fájdalom (angina)
- asztma, kevés oxigén jut el a szervekhez
- haspuffadás.

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

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

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

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

Non-Hodgkin-limfómában szenvedő gyermekek és serdülők

Általánosságban a non-Hodgkin limfómában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket a non-Hodgkin limfómában vagy krónikus limfocitás leukémiában szenvedő felnőtteknél tapasztaltak. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: egy bizonyos típusú fehérvérsejt (neutrofilok) alacsony szintjével összefüggő láz, szájnálkahártya-gyulladás, -fekély, valamint allergiás reakciók (túlérzékenység).

b) Ha Ön reumatoid artritisz miatt áll kezelés alatt

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

- fertőzések, mint például (baktériumok okozta) tüdőgyulladás
- fájdalmas vizelés (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 vizsgálatok eredményeiben. Ez magában foglalja néhány különleges fehérje (immunglobulinok) szintjének csökkenését a vérben, melyek segítenek a fertőzésekkel szembeni védekezésben.

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

- fertőzések, mint például hörgőgyulladás (bronhitisz)
- feszülés vagy lüktető fájdalom az orr, orcák és szemek mögött (orrmelléküreggyulladás), hasi fájdalom, hányás és hasmenés, légzési problémák
- a láb gombás fertőzése (úgynevezett atlétaláb)
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- érzékszavar a bőrön, mint például zsibbadás, bizsergés, tűszúrásszerű érzés, égő érzés, isiász,

- migrén, szédülés
- hajhullás
- szorongás, depresszió
- emésztési zavar, 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 mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

- egy tünetegyüttes megjelenése néhány héttel a Truxima infúzió után, ami allergiaszerű reakciókból áll, mint például kiütés, viszketés, ízületi fájdalom, duzzadt nyirokcsomók 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 is jelentkezhet.

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

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

A Truxima alkalmazása miatt kialakuló további, ritkán jelentett 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 a granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz miatt áll kezelés alatt

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

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

- emésztési zavar
- székrekedés
- bőrkéreg, mint például akne vagy pattanások
- a bőr kipirulása vagy bőrpír
- láz

- orrdugulás vagy orrfolyás
- izommerevség vagy izomfájdalom
- izomfájdalom, vagy kéz- vagy lábfaájdalom
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- alacsony vérlemezkeszám
- a kálium szintjének emelkedése a vérben
- a szívritmus változása, vagy a normálisnál gyorsabb szívdobogás.

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

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

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

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

Granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő gyermekek és serdülők

Általánosságban a granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonló típusúak voltak a granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő felnőtteknél tapasztaltakhoz. A leggyakrabban észlelt mellékhatások a fertőzések, allergiás reakciók és a hányinger voltak.

d) Ha Ön pemfigusz vulgarisz miatt áll kezelés alatt

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

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

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

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

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

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

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

Ha a Truxima-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 Truxima-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

Ez a gyógyszer az eredeti dobozában hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 30 °C-on, egyszer 10 napos időtartamig, de legfeljebb az eredeti lejárati dátumig. Ebben az esetben ne tegye újra vissza a hűtőszekrénybe.

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 Truxima?

- A Truxima 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: nátrium-klorid, trinátrium-citrát-dihidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Truxima nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Truxima külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Truxima egy tiszta, színtelen oldat, ami egy infúziókészítés céljára szolgáló koncentrátumként kerül forgalomba.

10 ml-es injekciós üveg: 2 db injekciós üveg dobozonként.

50 ml-es injekciós üveg: 1 db injekciós üveg 1 db injekciós üveg vagy 2 (2 x 1) injekciós üveg (gyűjtőcsomagolás) dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Magyarország

Gyártó

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld
89231 Neu-Ulm, Bavaria
Németország

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles, 06410, Biot,
Franciaország

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Spanyolország

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
Németország

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

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

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L
Tel: +34 910 498 478

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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