

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rituzena 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg rytuksymabu.

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg rytuksymabu.

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod chromatografii powinowactwa i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Przejrzysty, bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rituzena stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt leczniczy Rituzena jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt leczniczy Rituzena w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Produkt leczniczy Rituzena jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt leczniczy Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem leczniczym Rituzena, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią.

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt leczniczy Rituzena w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Rituzena powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Rituzena należy podać premedykację w postaci leku przeciwwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

W przypadku chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń przez 1–3 dni przez pierwszym wlewem produktu leczniczego Rituzena zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu leczniczego Rituzena). Następnie w czasie stosowania produktu leczniczego Rituzena i po zakończeniu leczenia powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

Dawkowanie

Chłoniaki nieziarnicze

Nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.

Produkt leczniczy Rituzena powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Monoterapia

- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie
Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu gruczolkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznovy po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnych raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Rituzena w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

Produkt leczniczy Rituzena powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Rituzena. W przypadku, gdy produkt leczniczy Rituzena stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

Przewlekła białaczka limfocytowa

U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi > 25 x 10⁹/l powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu Rituzena, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania kinin.

Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu leczniczego Rituzena.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Rituzena muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu.

Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena stosowana do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

W przypadku pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP) w czasie stosowania produktu leczniczego Rituzena i po jego zakończeniu, według potrzeby.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Rituzena u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Metoda podania

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Rituzena należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) (punkt 4.8) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.

Pierwsze podanie

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Wszystkie wskazania

Kolejne dawki produktu leczniczego Rituzena można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłą białaczkę limfocytową:

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowego zapalenia naczyń

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca (patrz punkt 4.4 dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ziarniniakowością z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń leczeni rytuksymabem powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym PML.

U pacjentów leczonych rytuksymabem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani, w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii rytuksymabem.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupcją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia rytuksymabem może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie rytuksymabu może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu rytuksymabu w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego rytuksymabu. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylną. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $> 25 \times 10^9/l$.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77 % pacjentów leczonych rytuksymabem (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10 % pacjentów), patrz punkt 4.8. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylną infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania rytuksymabu. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia tętniczego w trakcie podawania rytuksymabu należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem rytuksymabu.

Zaburzenia sercowe

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardi toksyczną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że rytuksymab stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Rytuksymab stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano wywoływania objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii rytuksymabem należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi.

Zakażenia

Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Rytuksymab nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów z zasadniczymi chorobami, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji (patrz punkt 4.8).

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących rytuksymab, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie rytuksymabem może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B.

U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i (lub) HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu rytuksymabu do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL (patrz punkt 4.8).

Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane. Pacjenci leczeni rytuksymabem mogą otrzymywać szczepionki zabite. Jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z nieziarniczym chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali rytuksymab w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16 % w porównaniu do 81 %) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (4 % w porównaniu do 76 % biorąc pod uwagę > 2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z rytuksymabem, leczenie rytuksymabem powinno być na stałe przerwane.

Reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczona uprzednio metotreksatem
Stosowanie rytuksymabu nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania.

Reakcje związane z infuzją

Leczenie rytuksymabem wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Przed każdym wlewem rytuksymabu należy zawsze podać w premedykacji przeciwbólowy/przeciwgorączkowy oraz przeciwhistaminowy produkt leczniczy. W przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów premedykację w postaci glikokortykosteroidów należy stosować każdorazowo przed wykonaniem wlewu rytuksymabu, w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne, takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, zaczerwienienie, pokrzywka, nadciśnienie, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.8). Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie rytuksymabu. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 10 % (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania rytuksymabu.

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U leczonych rytuksymabem pacjentów obserwowano zmianę wcześniej istniejącej choroby niedokrwiennej serca w postaci jawną, np. dławicę piersiową, jak również występowanie migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-płucnym, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania rytuksymabu tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji rytuksymabu może występować niedociśnienie tętnicze, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania produktów leczniczych obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją rytuksymabu.

Reakcje związane z wlewem u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych

u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia sercowe

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie (patrz powyżej, punkt: Reakcje związane z infuzją).

Zakażenia

Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania rytuksymabu oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych rytuksymabem występuje zwiększone ryzyko zakażeń (patrz punkt 5.1). Podczas leczenia rytuksymabem może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym ciężkich (patrz punkt 4.8). Rytuksymabu nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne patrz punkt 4.3) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo małą liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń, np. hipogammaglobulinemia (patrz punkt 4.8). Zaleca się zbadanie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem.

Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu rytuksymabem powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia rytuksymabem pacjent powinien być poddany ocenie ryzyka zakażenia.

U pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób autoimmunizacyjnych, włącznie z układowym toczeniem rumieniowatym i zapaleniem naczyń, zaobserwowano bardzo rzadkie śmiertelne przypadki wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML).

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zianiniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących rytuksymab, w tym z doniesieniami o przypadkach zakończonych zgonem.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i (lub) HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Różna neutropenia

Przed każdym cyklem podawania rytuksymabu i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, jak również w przypadku pojawienia się objawów podmiotowych lub przedmiotowych zakażenia, należy oznaczać liczbę neutrofili we krwi (patrz punkt 4.8).

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji gdy możliwy jest związek z rytuksymabem leczenie powinno być na stałe przerwane.

Immunizacja

Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu rytuksymabu i powinni postępować zgodnie z miejscowymi/ krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych przeciw chorobom zakaźnym. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem rytuksymabu.

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem. Dlatego też szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii rytuksymabem lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B.

Pacjenci leczeni rytuksymabem mogą otrzymywać szczepionki inaktywowane. Jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W randomizowanym badaniu, pacjenci z RZS leczeni rytuksymabem i metotreksatem uzyskali porównywalną odpowiedź na szczepienia przypominające z antygenem tężca (39 % w porównaniu do 42 %), obniżoną odpowiedź na polisacharydową szczepionkę pneumokokową (43 % w porównaniu do 82 % w odniesieniu do przynajmniej 2 serotypów przeciwciał pneumokokowych) i neoantygen hemocyjaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (47 % w porównaniu do 93 %), otrzymywany 6 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko metotreksat. Jeśli zaistnieje konieczność zastosowania inaktywowanych szczepionek podczas terapii rytuksymabem, powinny być one podane w czasie do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki rytuksymabu.

Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią rytuksymabem stosowana przez ponad rok u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.

Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Jednoczesne stosowanie rytuksymabu i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest zalecane.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu rytuksymabem (patrz punkt 4.5). Dostępne dane wskazują, że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem. Jednak pacjenci u których po leczeniu rytuksymabem stosowane są leki biologiczne i (lub) DMARDs powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Immunomodulujące produkty lecznicze mogą nasilać ryzyko występowania nowotworów złośliwych. Opierając się na ograniczonym doświadczeniu w użyciu rytuksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów (patrz punkt 4.8) wydaje się, że dostępne obecnie dane nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych. Jednak ryzyko rozwoju guzów litych nie zostało obecnie wykluczone.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji rytuksymabu z innymi produktami leczniczymi.

U chorych na PBL równoczesne stosowanie rytuksymabu nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamid. Ponadto nie ma zauważalnego wpływu fludarabiny ani cyklofosfamid na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu.

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów równoczesne podawanie metotreksatu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu.

U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim lub przeciwko przeciwciałom chimerycznym (HAMA/HACA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości.

W populacji chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów 283 pacjentów otrzymywało kolejne leczenie biologiczne DMARD po terapii rytuksymabem. W grupie tych pacjentów częstość występowania klinicznie istotnych infekcji podczas stosowania rytuksymabu wynosiła 6,01 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 4,97 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu w organizmie pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem.

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową. Nie oceniano w badaniach klinicznych liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu rytuksymabu u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu rytuksymabu podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów rytuksymab nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy rytuksymab przenika do mleka matki. Jednakże, ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki przenikają do mleka, a rytuksymab wykrywano w mleku małą w okresie laktacji, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu na narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu rytuksymabu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że rytuksymab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (chłoniak nieziarniczy i przewlekła białaczka limfocytowa)

Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. Post-marketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano rytuksymab albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących

rytuksymab były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1 % po 8 dawkach rytuksymabu.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), patrz punkt 4.4.
- infekcje, patrz punkt 4.4.
- zdarzenia sercowo-naczyniowe, patrz punkt 4.4.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\leq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), bardzo rzadko ($< 1/10.000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tabela 1 Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		poważne infekcje wirusowe ² zakażenia wywołane Pneumocystis jirovecii	PML	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość płastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ³	późna neutropenia ³
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza ⁴ , zespół uwolnienia cytokin ⁴ , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁵	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów ⁵
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁵	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁵
Zaburzenia serca		+zawał mięśnia sercowego ^{4 i 6} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia sercowe	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zaburzenia sercowe ^{4 i 6}	niewydolność serca ^{4 i 6}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁴ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	Śródmiąższowa choroba płuc ⁷	niewydolność oddechowa ⁴	nacieki płucne

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit ⁷	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, ⁺ łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, ⁺ choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpryskowa naskórka (zespół Lyella) ⁷	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ⁴	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeciębienia, zmęczenie, ⁺ dreszcze, ⁺ niewydolność wielonarządowa ⁴	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane ($\geq$ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

¹ w tym: reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

³ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

⁴ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko

⁵ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

⁶ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem.

⁷ w tym przypadki zakończone zgonem.

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym rytuksymabu w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna,

zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12 % przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia sercowe (niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi 1 % pacjentów w 8. cyklu leczenia zawierającego rytuksymab.

Zakażenia

Rytuksymab powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80 % pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym rytuksymab. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4 % pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii.

Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia rytuksymabem odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia wątroby typu C. W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2 % w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0 % w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięśniakiem Kaposiego poddanych działaniu rytuksymabu obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano rytuksymab w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2 %, niedokrwistość u 1,1 %, a małopłytkowość u 1,7 % pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem trwającego do 2 lat leukopenia (5 % wobec 2 %, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10 % wobec 4 %, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (< 1 %, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami

terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88 % wobec CHOP 79 %, R-FC 23 % wobec FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % wobec CVP 14 %; R-CHOP 97 % wobec CHOP 88 %, R-FC 30 % wobec FC 19 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3 % wobec FC 1 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących rytuksymab oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na PBL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25 % pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofili utrzymująca się na poziomie poniżej $1 \times 10^9/L$ między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofili poniżej $1 \times 10^9/L$ później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu rytuksymabem plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu rytuksymabu. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83 % wobec FC 71 %). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11 % pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9 % pacjentów w grupie FC.

W badaniach dotyczących stosowania rytuksymabu u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami. Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe, w ciągu 4 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania rytuksymabu w monoterapii zaobserwowano u 18,8 % pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie tętnicze. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi rytuksymabem i grupą kontrolną. Zdarzenia sercowe zaliczane do poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3 % pacjentów leczonych rytuksymabem, w porównaniu z < 1 % w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9 %) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5 %). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu rytuksymabu lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał mięśnia sercowego lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4 % R-FC, 3 % FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4 % R-FC, 4 % FC).

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykli), u czterech pacjentów (2 %) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe dotyczące naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstotliwości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5 %) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4 % R-FC, 4 % FC), jak i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3 % R-FC, 3 % FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES-posterior reversible encephalopathy syndrome) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS-reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie pacjentów otrzymujących rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu. W większości z tych przypadków rytuksymab podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie rytuksymabem, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (< 7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie rytuksymabu. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej rytuksymab utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60 % w grupie otrzymującej rytuksymab przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36 % po 2 latach).

Odnotowano małą liczbę raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych rytuksymabem. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplekcji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia rytuksymabem

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania któregośkolwiek z działań niepożądanych wszystkich stopni i tych w stopniu 3 i 4 była porównywalna u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych (< 65 lat).

Pacjenci z dużą masą guza

U pacjentów z guzem o znacznej masie (bulky disease) obserwowano częstsze występowanie niepożądanych działań leku stopnia 3. i 4., niż u pacjentów z innymi postaciami choroby (25,6 % wobec 15,4 %). Częstość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia była zbliżona w obu grupach.

Kolejne cykle monoterapii

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie dowolnych działań niepożądanych i działań

niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas kolejnych cykli leczenia rytuksymabem w monoterapii był podobny.

Subpopulacje pacjentów - rytuksymab w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia była wyższa u pacjentów starszych niż u młodszych (< 65 lat), u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (reumatoidalne zapalenie stawów)

Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (ang. Post-marketing surveillance).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych rytuksymabem jest podsumowany w punkcie poniżej. W badaniach klinicznych więcej niż 3100 pacjentów otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia i było obserwowanych w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat. Prawie 2.400 pacjentów otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia. W tej grupie ponad 1.000 pacjentów otrzymało 5 i więcej cykli leczenia rytuksymabem. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu odpowiadają, oczekiwanemu na podstawie badań klinicznych, profilowi bezpieczeństwa leku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otrzymywali 2 x 1.000 mg rytuksymabu w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10-25 mg/tydzień). Podanie wlewu dożylnego rytuksymabu było poprzedzone podaniem 100 mg metylprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) i bardzo rzadkie ($< 1/10.000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu rytuksymabu były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23 % w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5 % pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem rytuksymabu, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wielopunktową leukoencefalopatię (patrz punkt 4.4) oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Tabela 2 Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących rytuksymab

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego	zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie żołądka i jelit, grzybica stóp			PML, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		neutropenia ¹		późna neutropenia ²	reakcja podobna do choroby posurowiczej
Zaburzenia układu immunologicznego	³ reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości,		³ reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony,		

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień)		skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa			
Zaburzenia serca				dławica piersiowa, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	trzepotanie przedsionków
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-przełykowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie			toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona ⁵
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki			
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM ⁴	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG ⁴			

¹ Kategoria częstości wyprowadzona z danych laboratoryjnych, zgromadzonych w ramach rutynowych badań laboratoryjnych, prowadzonych w czasie prób klinicznych.

² Kategoria częstości wyprowadzona z danych porejestacyjnych.

³ Reakcje występujące podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Patrz również część zatytułowaną „Reakcje związane z wlewem” poniżej. Reakcje związane z wlewem mogą być spowodowane nadwrażliwością i (lub) mechanizmem działania.

⁴ Dane te obejmują wyniki obserwacji zgromadzone w ramach rutynowych badań laboratoryjnych

⁵ W tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym

Opis wybranych działań niepożądanych

Wielokrotne cykle leczenia

Wielokrotne cykle leczenia wykazują podobną charakterystykę zdarzeń niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Częstość wszystkich reakcji niepożądanych związanych z lekiem występujących po pierwszym wlewie rytuksymabu była wyższa w okresie pierwszych 6 miesięcy i następnie się zmniejszała. Należały do nich reakcje związane z wlewem (najczęstsze w czasie pierwszego cyklu leczenia) zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów i infekcje, wszystkie częściej występujące w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Reakcje związane z infuzją

Najczęstszymi w badaniach klinicznych objawami niepożądanymi związanymi z rytuksymabem były reakcje związane z wlewem. W grupie 3.189 pacjentów leczonych rytuksymabem 1.135 (36 %) doświadczyło co najmniej 1 reakcji związanej z wlewem. A w tej grupie 733/3189 (23 %) pacjentów doświadczyło reakcji związanych z wlewem w czasie trwania pierwszego wlewu pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem. Częstość objawów niepożądanych związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. W badaniach klinicznych mniej niż 1 % pacjentów (17/3189) miało ciężkie reakcje związane z wlewem. W trakcie badań klinicznych nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia 4. w skali CTC ani zgony związane z tymi reakcjami. Odsetek zdarzeń stopnia 3 w skali CTC oraz reakcji związanych z wlewem prowadzących do wykluczenia z udziału w badaniach zmniejszał się z każdym kursem i był rzadki, począwszy od cyklu 3. Premedykacja dożylnie podawanym glikokortykosteroidem znacząco zmniejszała częstość i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem (patrz punkt 4.2 i 4.4). Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo podawanych z większą szybkością wlewów rytuksymabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego stopniem aktywności choroby, którzy w czasie trwania pierwszego wlewu i w czasie 24 godzin po tym wlewie nie mieli ciężkich zależnych od wlewu reakcji, jako kolejny otrzymywali 2-godzinny wlew rytuksymabu. Pacjenci z RZS, którzy w wywiadzie mieli ciężkie reakcje związane z wlewem leków biologicznych byli wykluczeni z badania. Częstość występowania, charakterystyka oraz stopień ciężkości reakcji związanych z wlewami były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. Nie obserwowano ciężkich reakcji związanych z wlewami.

Zakażenia

W sumie częstość występowania zakażeń u pacjentów leczonych rytuksymabem wynosiła 94 na 100 pacjento-lat. Zakażenia w przeważającej mierze były stopnia łagodnego i umiarkowanego i obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń, które były ciężkie i wymagały dożylnego podawania antybiotyków wynosiła w przybliżeniu 4 na 100 pacjento-lat. Częstość występowania ciężkich zakażeń nie wykazywała istotnego wzrostu w przebiegu kolejnych cykli leczenia rytuksymabem. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) zgłaszane w ramach badań klinicznych występowały z podobną częstością zarówno w grupie pacjentów leczonych rytuksymabem jak i w grupie kontrolnej.

W związku ze stosowaniem rytuksymabu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczeń rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń.

U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz Chłoniaki nieziarnicze).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B była także bardzo rzadko odnotowywana u pacjentów z RZS otrzymujących rytuksymab (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Częstość ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca u pacjentów leczonych rytuksymabem wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat w porównaniu do częstości 1,3 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej placebo. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi dotyczącymi serca (wszystkie lub ciężkie) nie zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Neutropenia

Po pierwszym cyklu leczenia obserwowano występowanie zdarzeń w postaci neutropenii związanych ze stosowaniem rytuksymabu, z których większość miała charakter przejściowy oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu rytuksymabu (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo u 0,94 % (13/1382) pacjentów otrzymujących rytuksymab i u 0,27 % (2/731) pacjentów otrzymujących placebo doszło do ciężkiej neutropenii.

W ramach badań porejestacyjnych zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii, m.in. ciężkiej późnej neutropenii lub długotrwałej neutropenii, z których część wiązała się z prowadzącymi do zgonu zakażeniami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U chorych na RZS leczonych rytuksymabem obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po zmniejszeniu miana IgG lub IgM nie obserwowano zwiększenia występowania zakażeń ani ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).

Odnotowano małą liczbę raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych rytuksymabem. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń)

W badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń 99 pacjentów poddano terapii rytuksymabem (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami (patrz punkt 5.1).

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Niepożądane działania leku (ADR) wymienione w tabeli 3 stanowią wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej rytuksymab.

Tabela 3. Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących rytuksymab, z większą częstością niż w przypadku cyklofosfamid, w głównym badaniu klinicznym po upływie 6 miesięcy badania

Układ	Rytuksymab (n = 99)
Zdarzenie niepożądane	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie układu moczowego	7 %
Zapalenie oskrzeli	5 %

Układ	Rytuksymab (n = 99)
Zdarzenie niepożądane	
Półpasiec	5 %
Zapalenie nosa i gardła	5 %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Małopłytkowość	7 %
Zaburzenia układu immunologicznego	
Zespół uwalniania cytokin	5 %
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperkaliemia	5 %
Zaburzenia psychiczne	
Bezsennność	14 %
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	10 %
Drżenia	10 %
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze	12 %
Zaczerwienienie	5 %
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	12 %
Duszność	11 %
Krwawienie z nosa	11 %
Przekrwienie błony śluzowej nosa	6 %
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	18 %
Niestrawność	6 %
Zaparcie	5 %
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Trądzik	7 %
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Przykurcze mięśniowe	18 %
Bóle stawów	15 %
Ból pleców	10 %
Oslabienie mięśni	5 %
Bóle mięśniowo-szkieletowe	5 %
Ból kończyn	5 %
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Obrzęk obwodowy	16 %
Badania diagnostyczne	
Obniżone stężenie hemoglobiny	6 %

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) definiowano jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji badania bezpieczeństwa w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Rytuksymab podawano 99 pacjentom, a u 12 % z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem.

Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. w skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia. Rytuksymab był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

Zakażenia

U 99 pacjentów otrzymujących rytuksymab całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95 % CI 197-285) w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec i zakażenia układu moczowego.

Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem grupie otrzymującej rytuksymab było zapalenie płuc, występujące z częstością 4 %.

Nowotwory złośliwe

Częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących rytuksymab w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjento-lat (95 % CI 149-470) w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjento-lat (95 % CI 3-15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4 %) i migotanie przedsionków (3 %) (patrz punkt 4.4).

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących rytuksymab po jego wprowadzeniu do obrotu.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących rytuksymab obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po upływie 6 miesięcy od początku randomizowanego, wieloośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepą próbą, w grupie otrzymującej rytuksymab odpowiednio u 27 %, 58 % i 51 % pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25 %, 50 % i 46 % w grupie otrzymującej cyklofosfamid. Nie stwierdzono zwiększenia ogólnej częstości zakażeń ani częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z obniżonym mianem IgA, IgG lub IgM.

Neutropenia

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepą próbą, dotyczącym stosowania rytuksymabu u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń u 24 % pacjentów w grupie otrzymującej rytuksymab (pojedynczy cykl) i 23 % pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących rytuksymab. Wpływ wielokrotnych cykli leczenia rytuksymabem na rozwój neutropenii u pacjentów

z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń nie był badany w badaniach klinicznych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją ograniczone dane, pochodzące z badań klinicznych u ludzi, dotyczące dawek większych od zatwierdzonej dawki rytuksymabu w postaci podawanej dożylnie. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką rytuksymabu jest 5.000 mg (2.250 mg/m²). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić bardzo dokładną obserwację pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania rytuksymabu. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenia niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02

Rituzena jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki rytuksymabu. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznane za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do < 10 komórek/ μ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m^2 i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81 %) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B > 10 komórek/ μ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87 % w czasie do 18 miesięcy.

Doświadczenie kliniczne u chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Monoterapia

Leczenie początkowe, 4 dawki podawane w odstępach tygodniowych

W badaniu głównym 166 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. w infuzji, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania klinicznego (ITT) wynosił 48 % ($\text{CI}_{95\%}$ 41 % - 56 %), w tym 6 % odpowiedzi całkowitych (CR) i 42 % odpowiedzi częściowych (PR). Prognozowana mediana czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynosiła 13,0 miesięcy. W analizie podgrup, ORR był wyższy w grupie chorych z chłoniakiem podtypu B, C i D według klasyfikacji IWF, w porównaniu do chorych z chłoniakami podtypu A (58 % w porównaniu do 12 %), wyższy u chorych, u których wymiar największej zmiany wynosił $< 5 \text{ cm}$, w porównaniu do chorych ze zmianami o wymiarze $> 7 \text{ cm}$ (53 % w porównaniu do 38 %), jak również wyższy u chorych wykazujących wrażliwość na chemioterapię po wystąpieniu nawrotu, w porównaniu do chorych wykazujących oporność na chemioterapię (definiowaną jako czas trwania odpowiedzi < 3 miesięcy) po wystąpieniu nawrotu (50 % w porównaniu do 22 %). W grupie pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (ABMT) ORR wyniósł 78 % w porównaniu do 43 % u pacjentów, którzy nie zostali poddani ABMT. Cechy, takie jak wiek, płeć, stopień złośliwości chłoniaka, rozpoznanie wstępne, obecność lub brak dużej masy guza, prawidłowa lub podwyższona aktywność LDH, obecność ognisk pozawęzłowych nie miały znaczącego statystycznie wpływu (nieparametryczny test Fishera) na odpowiedź na leczenie rytuksymabem. Statystycznie znaczącą korelację zaobserwowano pomiędzy odsetkiem odpowiedzi, a zajęciem szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 40 % chorych z zajęciem szpiku kostnego w porównaniu do 59 % chorych, u których szpik kostny nie był zajęty ($p = 0,0186$). Obserwacja ta nie została jednak poparta przez krokową analizę logistyczną regresji, w której następujące czynniki zostały zidentyfikowane jako czynniki prognostyczne: typ histologiczny, ekspresja bcl-2 w badaniu wyjściowym, oporność na stosowaną ostatnio chemioterapię oraz duża masa guza.

Leczenie początkowe, 8 dawek podawanych w odstępach tygodniowych

W wielośrodkowym jednoramiennym badaniu 37 chorych z nawrotowym lub opornym na

chemioterapię chlóniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chlóniakiem grudkowym otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 8 tygodni. Całkowity odsetek odpowiedzi ORR wynosił 57 % (przedział ufności (CI) 95 % 41-73 %; CR 14 %, PR 43 %) z prognozowaną medianą czasu do progresji u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 19,4 miesiąca (zakres 5,3 do 38,9 miesięcy).

Leczenie początkowe, pacjenci z dużą masą guza, 4 dawki podawane co tydzień

W danych zbiorczych z trzech badań, 39 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chlóniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym, z obecnością dużej masy guza (pojedyncza zmiana o wymiarze ≥ 10 cm), otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. ORR wynosił 36 % (CI₉₅% 21 % - 51 %, CR 3 %, PR 33 %) z medianą czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 9,6 miesiąca (zakres 4,5 do 26,8 miesięcy).

Ponowne leczenie, 4 dawki podawane co tydzień

W wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu u 58 chorych z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chlóniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chlóniakiem grudkowym, u których uzyskano obiektywną odpowiedź kliniczną na uprzednie leczenie rytuksymabem, zastosowano ponownie rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Trzech z tych pacjentów było dwukrotnie leczonych rytuksymabem przed włączeniem do badania, w trakcie badania zastosowano u nich lek po raz trzeci. U dwóch pacjentów zastosowano ponowne leczenie dwukrotnie w trakcie badania. Na 60 ponownych zastosowań leku w tym badaniu uzyskano ORR wynoszący 38 % (CI₉₅% 26 % - 51 %, 10 % CR, 28 % PR) z prognozowaną medianą czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 17,8 miesiąca (zakres 5,4-26,6 miesiąca). Porównanie z TTP uzyskanym po uprzednim leczeniu rytuksymabem (12,4 miesiąca) wypada korzystnie.

Leczenie pierwszorazowe w skojarzeniu z chemioterapią

W otwartym randomizowanym badaniu klinicznym, 322 wcześniej nieleczonych chorych z rozpoznaniem chlóniaka grudkowego przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii CVP (cyklofosfamid 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m²/dobę w dniach 1.-5. cyklu), podawanej co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub do grupy otrzymującej rytuksymab w dawce 375 mg/m² w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CVP (R-CVP). Rytuksymab podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia. U 321 chorych (162 chorych otrzymujących R-CVP, 159 chorych otrzymujących CVP) przeprowadzono leczenie i poddano ich analizie skuteczności. Mediana czasu obserwacji chorych wynosiła 53 miesiące. Wykazano znamienne korzyść z zastosowania schematu R-CVP w porównaniu do schematu CVP pod względem pierwszoplanowego celu badania, czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (27 miesięcy w porównaniu do 6,6 miesięcy, $p < 0,0001$, test log-rank). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (remisję całkowitą - CR, remisję całkowitą niepotwierdzoną - CRu, remisję częściową - PR) był znamienne wyższy ($p < 0,0001$, test Chi-Square) w grupie chorych leczonych wg schematu R-CVP (80,9 %) w porównaniu do chorych leczonych wg schematu CVP (57,2 %). Zastosowanie leczenia według schematu R-CVP znacząco wydłużało czas do progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu CVP, odpowiednio 33,6 miesięcy do 14,7 miesięcy ($p < 0,0001$, test log-rank). Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie chorych otrzymujących R-CVP wynosiła 37,7 miesiąca, a w grupie leczonej wg schematu CVP 13,5 miesiąca ($p < 0,0001$, test log-rank).

Różnica pomiędzy leczonymi grupami pod względem przeżycia całkowitego stanowiła różnicę istotną klinicznie ($p = 0,029$, test log-rank stratyfikowany przez ośrodek): odsetek przeżycia w 53 miesiącu wynosił 80,9 % dla chorych w grupie R-CVP w porównaniu z 71,1 % dla chorych z grupy CVP.

Wyniki trzech innych randomizowanych badań z użyciem rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią inną niż schemat CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) wykazały istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie i czasowo-zależnych parametrów, takich jak przeżycie całkowite. Kluczowe wyniki uzyskane we wszystkich czterech badaniach podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4 Podsumowanie kluczowych wyników czterech randomizowanych badań fazy III wykazujących korzyści wynikające z dołączenia rytuksymabu do różnych schematów chemioterapii u chorych z chłoniakiem grudkowym

Badanie	Leczenie, n	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, miesiące	Odsetek przeżycia całkowitego, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 miesiące 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 lat Nie osiągnięta p < 0,001	18 miesięcy 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28,8 Nie osiągnięta p < 0,0001	48 miesięcy 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- INF, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 Nie osiągnięta p < 0,0001	42 miesiące 84 91 p = 0,029

EFS - czas wolny od zdarzeń

TTP – czas do progresji choroby lub zgonu

PFS – czas wolny od progresji

TTF – czas do niepowodzenia leczenia

Odsetek OS – odsetek przeżycia w czasie analizy

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

W randomizowanym, otwartym badaniu, u 399 wcześniej nieleczonych chorych w podeszłym wieku (w wieku od 60 do 80 lat) z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, zastosowano standardową chemioterapię wg schematu CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m² pc./dobę w dniach 1.-5. cyklu) co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w skojarzeniu z CHOP (R-CHOP). Produkt leczniczy Rituzena podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.

Końcowa analiza skuteczności leczenia obejmowała wszystkich włączonych do badania chorych (197 chorych otrzymujących CHOP, 202 otrzymujących R-CHOP), a mediana czasu obserwacji wynosiła 31 miesięcy. Obie badane grupy były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych cech oraz stopnia zaawansowania choroby. W końcowej analizie potwierdzono, że zastosowanie schematu R-CHOP było związane z istotnym klinicznie i znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (pierwszorzędowy parametr skuteczności; za zdarzenie uznawano zgon, nawrót lub progresję chłoniaka, lub konieczność zastosowania nowego sposobu leczenia przeciwnowotworowego) (p = 0,0001). Szacunkowa analiza Kaplana-Meier'a mediana przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 35 miesięcy w ramieniu R-CHOP w porównaniu do 13 miesięcy w grupie chorych poddawanych chemioterapii wg programu CHOP, co odpowiada redukcji ryzyka o 41 %. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 68,2 % w grupie chorych otrzymujących R-CHOP w porównaniu do 57,4 % w grupie chorych leczonych CHOP. W kolejnej analizie czasu przeżycia całkowitego, przeprowadzonej po czasie obserwacji trwającym 60 miesięcy, potwierdzono korzyść z zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP (p = 0,0071), wyrażoną jako redukcja ryzyka o 32 %.

W analizie wszystkich drugorzędowych parametrów (odsetek odpowiedzi, czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia wolny od choroby, czas trwania odpowiedzi) weryfikowano skuteczność leczenia po zastosowaniu schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP. Odsetek całkowitych odpowiedzi po 8 cyklu wynosił 76,2 % w grupie chorych leczonych wg R-CHOP i 62,4 % w grupie chorych otrzymujących CHOP (p = 0,0028). Ryzyko progresji choroby zostało zmniejszone o 46 %,

a ryzyko nawrotu o 51 %. We wszystkich podgrupach chorych (płeć, wiek, IPI uwzględniający wiek, stopień zaawansowania choroby wg Ann Arbor, ECOG, beta2 mikroglobulina, LDH, albuminy, objawy ogólne B, duża masa nowotworu, obecność ognisk pozawęzłowych, zajęcie szpiku kostnego), stosunki ryzyka przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego (R-CHOP w porównaniu z CHOP) były niższe niż, odpowiednio, 0,83 i 0,95. Zastosowanie schematu R-CHOP związane było z poprawą wyników leczenia, zarówno dla chorych z grupy wysokiego, jak i niskiego ryzyka wg IPI uwzględniającego wiek.

Wyniki badań laboratoryjnych

Wśród 67 pacjentów poddanych badaniom na obecność ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA), nie obserwowano wyników dodatnich. Wśród 356 pacjentów badanych na obecność HACA, wynik dodatni stwierdzono u 1,1 % (4 pacjentów).

Przewlekła białaczka limfocytowa

W dwóch otwartych randomizowanych badaniach 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL i 552 chorych na PBL opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii FC (fludarabina 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², w dniach 1-3) podawanej co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli lub do grupy otrzymującej rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FC (R-FC). Rytuksymab podawany był w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii a następnie w dawce 500 mg/m² w 1. dniu każdego następnego cyklu terapii. Pacjenci nie byli zakwalifikowani do badania dotyczącego PBL u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, jeśli wcześniej byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi lub jeśli wystąpiła u nich oporność (zdefiniowana jako brak uzyskania częściowej remisji po upływie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakiegokolwiek analog nukleozydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 5a i Tabela 5b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 6).

W badaniu z udziałem chorych w pierwszej linii leczenia (albo wcześniej nieleczonych), po medianie czasu obserwacji wynoszącej 48,1 miesiąca, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 55 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 33 miesiące w grupie otrzymującej FC (p < 0,0001, log-rank test) W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC nad chemioterapią samym FC (p = 0,0319, log-rank test) (Tabela 5a). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach (tj. stadium Bineta A-C) (Tabela 5b).

Tabela 5a **Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej** Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu rytuksymab plus FC wobec schematu FC - mediana czasu obserwacji 48,1 miesiący

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0319	27 %
Czas przeżycia wolny od objawów	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	36,2	57,3	< 0,0001	31 %
Czas wolny od choroby**(DFS)	48,9	60,3	0,0520	31 %
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared. NR: (ang. not reached); nie osiągnięty; n.a.: (ang. not applicable); nie dotyczy

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

**: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Tabela 5b **Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej**
Współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji wg stadiów Bineta
(populacja ITT) – mediana czasu obserwacji – 48,1 miesiąca

Przeżycie wolne od progresji	Liczba pacjentów		Współczynnik ryzyka (HR) (95 % CI)	Wartość p (test Walda, bez korekty)
	FC	R-FC		
Stadium Bineta A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium Bineta B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stadium Bineta C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Przedział ufności

W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 30,6 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 20,6 miesiące w grupie otrzymującej FC (p = 0.0002, log-rank test). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach. W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC w porównaniu do schematu FC.

Tabela 6 **Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową oporną na leczenie lub z nawrotem choroby - przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu rytuksymab plus FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 25,3 miesiąca)**

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Czas przeżycia całkowitego	31,9	NR	0,2874	17 %
Czas przeżycia wolny od objawów	19,3	28,7	0,0002	36 %
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	13 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Czas wolny od choroby**(DFS)	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	34,2	NR	0,0024	35 %

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared. NR: (ang. not reached): nie osiągnięty, n.a.: (ang. not applicable): nie dotyczy;

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

**: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Wyniki innych badań z zastosowaniem rytuksymabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (włączając CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustynę i kladrybinę) w terapii pacjentów z rozpoznaniem PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazały również wysoki odsetek odpowiedzi całkowitej oraz obiecujący odsetek PFS, aczkolwiek z nieznacznym zwiększeniem toksyczności terapii (zwłaszcza mielotoksyczności). Badania te potwierdzają słuszność stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane dotyczące w przybliżeniu 180 pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem wskazują na uzyskanie klinicznej korzyści (włączając CR) i potwierdzają możliwość ponownego zastosowania

rytuksymabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z rytuksymabem we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej z niezłazniniaczymi chłoniakami grudkowymi i przewlekłą białaczką limfocytową. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

Doświadczenie kliniczne u chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera) i mikroskopowe zapalenie naczyń

Do randomizowanego, wieloośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem porównawczego leku aktywnego, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo przyjęto w celu leczenia 197 pacjentów w wieku co najmniej 15 lat z ciężką, aktywną postacią ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (75 %) oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń (24 %).

Pacjenci zostali przydzieleni w drodze randomizacji, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej podawany doustnie cyklofosfamid raz na dobę (2 mg/kg mc. na dobę) przez 3–6 miesięcy lub do grupy otrzymującej rytuksymab (375 mg/m²) raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Wszyscy pacjenci w grupie przyjmującej cyklofosfamid otrzymywali leczenie podtrzymujące azatiopryną w okresie kontrolnym. Pacjenci w obu grupach otrzymywali 1.000 mg podawanego dożylnie pulsacyjnie metyloprednizolonu (lub innego glikokortykosteroidu w równoważnej dawce) na dobę przez 1–3 dni, a następnie podawany doustnie prednizon (1 mg/kg mc. na dobę, dawka nieprzekraczająca 80 mg/dobę). Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu miało zostać zakończone w ciągu 6 miesięcy od początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było osiągnięcie całkowitej remisji po 6 miesiącach definiowanej jako wynik w skali BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, skala Birmingham aktywności zapalenia naczyń w ziarniniakowatości Wegenera) równy 0 i zaprzestanie leczenia glikokortykosteroidami. Wstępnie określony margines równoważności dla różnicy w leczeniu wynosił 20 %. Badanie wykazało równoważność rytuksymabu w stosunku do cyklofosfamidu w zakresie całkowitej remisji po 6 miesiącach (Tabela 7).

Skuteczność zaobserwowano zarówno u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą, jak i u pacjentów z nawrotem choroby (Tabela 8).

Tabela 7 Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą remisję po 6 miesiącach (grupa analizy zgodnej z zamiarem leczenia [ang. intent-to-treat, ITT]*)

	Rytuksymab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Różnica w leczeniu (Rytuksymab- cyklofosfamid)
Częstość	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b CI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

CI = przedział ufności.

* Imputacja z użyciem najgorszej wartości

^a Wykazano równoważność, jako że dolna granica (-3,2 %) była wyższa niż wstępnie określony margines równoważności (-20 %).

^b Poziom ufności równy 95,1 % odzwierciedla dodatkowy poziom alfa 0,001 uwzględniający analizę okresową skuteczności.

Tabela 8 Całkowita remisja po 6 miesiącach wg stanu choroby

	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Różnica (CI 95 %)
Wszyscy pacjenci	n = 99	n = 98	
Nowo zdiagnozowani	n = 48	n = 48	

Nawrót	n = 51	n = 50	
Całkowita remisja			
Wszyscy pacjenci	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Nowo zdiagnozowani	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)
Nawrót	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

W przypadku braku danych pacjentów, przyjęto najgorsze założenia

Całkowita remisja po 12 i 18 miesiącach

W grupie otrzymującej rytuksymab u 48 % pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 39 % pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Spośród pacjentów leczonych cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną w celu utrzymania całkowitej remisji) u 39 % osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 33 % osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Między miesiącem 12. a 18. zaobserwowano 8 nawrotów w grupie otrzymującej rytuksymab w porównaniu z czterema przypadkami w grupie leczonej cyklofosfamidem.

Ponowna terapia rytuksymabem

W oparciu o ocenę badaczy, 15 pacjentów otrzymało drugi cykl podawania rytuksymabu w celu leczenia nawrotu choroby, do którego doszło między 6. a 18. miesiącem po pierwszym cyklu terapii rytuksymabem. Ograniczone dane z obecnego badania uniemożliwiają wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków odnośnie do skuteczności kolejnych cykli leczenia rytuksymabem u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń.

Kontynuacja leczenia immunosupresyjnego może być szczególnie właściwa u pacjentów z ryzykiem nawrotu choroby (tj. pacjenci z wcześniejszymi nawrotami choroby w wywiadzie i ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub pacjenci z rekonstrukcją puli limfocytów B, ze stwierdzanymi przeciwciałami cANCA skierowanymi przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA)).

W przypadku osiągnięcia remisji w wyniku leczenia rytuksymabem, kontynuacja leczenia immunosupresyjnego może być rozważona w celu zapobiegania nawrotowi choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym nie zostały ustalone.

Badania laboratoryjne

W badaniu u 23/99 (23 %) pacjentów otrzymujących rytuksymab uzyskano wynik dodatni badania na obecność przeciwciał HACA przed upływem 18 miesięcy. U żadnego z 99 pacjentów otrzymujących rytuksymab nie uzyskano dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał HACA w momencie badania przesiewowego. Kliniczna istotność powstawania przeciwciał HACA u pacjentów leczonych rytuksymabem nie jest jasna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chłoniaki nieziarnicze

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki rytuksymabu mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m²), ustalono że typowe populacyjne wartości nieswoistego klirensu (CL₁), swoistego klirensu (CL₂) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V₁) wynosiły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji rytuksymabu wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL₂ dla rytuksymabu u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19-pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL₂. Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzyosobniczej pod względem CL₂ nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V₁ zmieniała się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V₁ (27,1 % oraz 19,0 %), wynikająca odpowiednio z różnych wartości

powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m²) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę rytuksymabu. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki rytuksymabu w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

Rytuksymab podawany w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 4-krotnie w odstępach tygodniowych, 203 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, nieleczonych wcześniej rytuksymabem, osiągnął średnie C_{max} po czwartym wlewie wynoszące 486 µg/ml (zakres: 77,5 do 996,6 µg/ml). Rytuksymab był wykrywalny w surowicy pacjentów po 3–6 miesiącach po zakończeniu ostatniego kursu leczenia.

Po podaniu rytuksymabu w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 8-krotnie w odstępach tygodniowych, 37 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, średnie C_{max} zwiększało się z każdym pomyślnie przeprowadzonym wlewem, wzrastając od wartości 243 µg/ml (zakres: 16-582 µg/ml) po pierwszym podaniu, aż do 550 µg/ml (zakres: 171-1177 µg/ml) po ósmym podaniu.

Profil farmakokinetyczny rytuksymabu przy podawaniu 375 mg/m² w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii rytuksymabem.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Rytuksymab podawano w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w kolejnych 5 cyklach, w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych na PBL. Średnie C_{max} (N = 15) wynosiło 408 µg/ml (zakres: 97-764 µg/ml) po piątym podaniu w dawce 500 mg/m², a mediana końcowego okresu półtrwania wynosiła 32 dni (zakres: 14 do 62 dni).

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dwóch podaniach rytuksymabu w postaci infuzji dożylnej w dawce 1.000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy okres półtrwania wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił 0,23 l/dobę (zakres: 0,091–0,67 l/dobę), a średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,6 l (zakres: 1,7–7,51 l). Podobne wartości średnie klirensu układowego i okresu półtrwania, odpowiednio 0,26 l/dobę i 20,4 dni, uzyskano w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji przeprowadzonej z użyciem tych samych danych. W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji stwierdzono również, że najistotniejszymi współzmiennymi wyjaśniającymi zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych są powierzchnia ciała i płeć. Po korekcie niwelującej różnicę powierzchni ciała u pacjentów płci męskiej stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie uznano jednak, aby różnice właściwości farmakokinetycznych związane z płcią były istotne klinicznie, w związku z czym nie są konieczne zależne od płci korekty dawkowania. Nie są dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane w czterech badaniach, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1.000 mg w 1. i 15. dniu. We wszystkich tych badaniach parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek badanych. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 157 do 171 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 298 do 341 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło od 183 do 198 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 355 do 404 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Średni okres półtrwania wynosił od 15-16 dni dla grupy z dawką 2 x 500 mg i 17-21 dni dla grupy z dawką 2 x 1.000 mg. Średnie C_{max} było o 16 do 19 % wyższe po drugim wlewie w porównaniu do pierwszego wlewu dla obu dawek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1.000 mg w 1. i 15. dniu w leczeniu drugim cyklem. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 170 do 175 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 317 do

370 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło 207 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 377 do 386 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Średni okres półtrwania po drugim wlewie drugiego cyklu wynosił od 19 dni dla dawki 2 x 500 mg i 21-22 dni dla dawki 2 x 1.000 mg. Parametry farmakokinetyczne dla rytuksymabu były porównywalne w czasie dwóch cykli.

Parametry farmakokinetyczne (PF) w populacji osób, które nie odpowiedziały wystarczająco na zastosowanie leków z grupy antagonistów TNF, u których stosowano taki sam schemat dawkowania (2 x 1.000 mg, dożylnie, w odstępach 2 tygodni), były podobne, przy czym średnie maksymalne stężenie w surowicy wyniosło 369 mg/ml, a średni końcowy okres półtrwania wyniósł 19,2 dnia.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

W oparciu o analizę populacyjną farmakokinetyki danych 97 pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, którzy otrzymywali przez cztery tygodnie dawkę 375 mg/m² rytuksymabu raz w tygodniu, obliczono szacunkową medianę okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącą 23 dni (zakres: 9–49 dni). Średni klirens i objętość dystrybucji rytuksymabu wynosiły odpowiednio 0,313 l/dobę (zakres: 0,116–0,726 l/dobę) i 4,50 l (zakres: 2,25–7,39 l). Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu u tych pacjentów wydają się być podobne do obserwowanych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rytuksymab wykazuje wysoką swoistość dla antygenu CD 20 występującego na limfocytach B. Badania toksyczności prowadzone na małpach Cynomolgus nie wykazały innych efektów farmakologicznych niż oczekiwane zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkance limfatycznej.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny na małpach cynomolgus, które otrzymywały go w dawce 100 mg/kg (w dniach ciąży od 20 do 50). Badania te nie wykazały oznak toksycznego wpływu rytuksymabu na płód. Stwierdzono jednak zależne od dawki, farmakologiczne obniżenie liczebności limfocytów B w narządach limfoidalnych i w organizmach płodów, utrzymujące się po urodzeniu, z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia IgG u noworodków, których matki otrzymały lek. U tych zwierząt liczby limfocytów B wróciły do normy w ciągu 6 miesięcy od porodu, przy czym zaobserwowane zmiany nie zaburzały reakcji na immunizację.

Nie przeprowadzano standardowych testów w celu badania właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu.

Nie przeprowadzano specyficznych badań w celu określenia wpływu rytuksymabu na płodność. W ogólnych badaniach toksyczności u małp cynomolgus nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Cytrynian trójsodowy dwuwodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy rytuksymabem, a polichlorkiem winylu czy polietylenem, będących materiałami, z których wykonane są pojemniki lub zestawy do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Rozcieńczony produkt

Przygotowany do infuzji roztwór rytuksymabu zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie 12 godzin w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek i nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed działaniem światła słonecznego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, zawierające 100 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu. Opakowanie zawiera 2 fiolki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rituzena dostarczana jest w jałowych, wolnych od konserwantów, pozbawionych substancji pirogennych, przeznaczonych do jednorazowego użycia fiolkach.

Wymaganą objętość produktu leczniczego Rituzena należy pobrać z fiolki z zachowaniem zasad aseptyki i rozpuścić do obliczonego stężenia wynoszącego 1 do 4 mg/ml rytuksymabu w jałowym, pozbawionym pirogenów pojemniku do przetoczeń, w roztworze do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu lub w roztworze do wstrzykiwań 5 % D-glukozy w wodzie. W celu wymieszania roztworu, należy delikatnie obracać pojemnikiem, aby uniknąć spienienia zawartości. Należy zapewnić jałowość przygotowanego roztworu. Należy przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ produkt nie zawiera konserwantów przeciwdrobnoustrojowych, ani substancji bakteriostatycznych. Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera strąków i czy nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1206/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2017 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rituzena 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg rytuksymabu.

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg rytuksymabu.

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod chromatografii powinowactwa i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Przejrzysty, bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rituzena stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt leczniczy Rituzena jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt leczniczy Rituzena w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Produkt leczniczy Rituzena jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt leczniczy Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem leczniczym Rituzena, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią.

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt leczniczy Rituzena w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Rituzena powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Rituzena należy podać premedykację w postaci leku przeciwwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

W przypadku chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń przez 1–3 dni przez pierwszym wlewem produktu leczniczego Rituzena zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu leczniczego Rituzena). Następnie w czasie stosowania produktu leczniczego Rituzena i po zakończeniu leczenia powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

Dawkowanie

Chłoniaki nieziarnicze

Nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.

Produkt leczniczy Rituzena powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Monoterapia

- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki gruczolkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie
Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu gruczolkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnych raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Rituzena w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

Produkt leczniczy Rituzena powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Rituzena. W przypadku, gdy produkt leczniczy Rituzena stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

Przewlekła białaczka limfocytowa

U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi > 25 x 10⁹/l powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu Rituzena, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania kinin.

Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu leczniczego Rituzena.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Rituzena muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu.

Zalecana dawka produktu leczniczego Rituzena stosowana do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

W przypadku pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP) w czasie stosowania produktu leczniczego Rituzena i po jego zakończeniu, według potrzeby.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Rituzena u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Metoda podania

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Rituzena należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) (punkt 4.8) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.

Pierwsze podanie

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Wszystkie wskazania

Kolejne dawki produktu leczniczego Rituzena można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową:

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowego zapalenia naczyń

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca (patrz punkt 4.4 dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń leczeni rytuksymabem powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym PML.

U pacjentów leczonych rytuksymabem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani, w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii rytuksymabem.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupcją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia rytuksymabem może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie rytuksymabu może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu rytuksymabu w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego rytuksymabu. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylniej. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $> 25 \times 10^9/l$.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77 % pacjentów leczonych rytuksymabem (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10 % pacjentów), patrz punkt 4.8. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania rytuksymabu. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia tętniczego w trakcie podawania rytuksymabu należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem rytuksymabu.

Zaburzenia sercowe

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardi toksyczną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że rytuksymab stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ (lub) liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Rytuksymab stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano wywoływania objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii rytuksymabem należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi.

Zakażenia

Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Rytuksymab nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów z zasadniczymi chorobami, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji (patrz punkt 4.8).

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących rytuksymab, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie rytuksymabem może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B.

U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i (lub) HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu rytuksymabu do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL (patrz punkt 4.8).

Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane. Pacjenci leczeni rytuksymabem mogą otrzymywać szczepionki zabite. Jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z niezłośliwym chłoniakiem niezłośliwym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali rytuksymab w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16 % w porównaniu do 81 %) i neoantygenem hemocyaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (4 % w porównaniu do 76 % biorąc pod uwagę > 2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z rytuksymabem, leczenie rytuksymabem powinno być na stałe przerwane.

Reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczona uprzednio metotreksatem
Stosowanie rytuksymabu nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania.

Reakcje związane z infuzją

Leczenie rytuksymabem wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Przed każdym wlewem rytuksymabu należy zawsze podać w premedykacji przeciwbólowy/przeciwgorączkowy oraz przeciwhistaminowy produkt leczniczy. W przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów premedykację w postaci glikokortykosteroidów należy stosować każdorazowo przed wykonaniem wlewu rytuksymabu, w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne, takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, zaczerwienienie, pokrzywka, nadciśnienie, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.8). Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie rytuksymabu. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 10 % (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania rytuksymabu.

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U leczonych rytuksymabem pacjentów obserwowano zmianę wcześniej istniejącej choroby niedokrwiennej serca w postaci jawną, np. dławicę piersiową, jak również występowanie migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-płucnym, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania rytuksymabu tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji rytuksymabu może występować niedociśnienie tętnicze, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania produktów leczniczych obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją rytuksymabu.

Reakcje związane z wlewem u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych

u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia sercowe

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie (patrz powyżej, punkt: Reakcje związane z infuzją).

Zakażenia

Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania rytuksymabu oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych rytuksymabem występuje zwiększone ryzyko zakażeń (patrz punkt 5.1). Podczas leczenia rytuksymabem może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym ciężkich (patrz punkt 4.8). Rytuksymabu nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne patrz punkt 4.3) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo małą liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń, np. hipogammaglobulinemia (patrz punkt 4.8). Zaleca się zbadanie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem.

Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu rytuksymabem powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia rytuksymabem pacjent powinien być poddany ocenie ryzyka zakażenia.

U pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób autoimmunizacyjnych, włącznie z układowym toczeniem rumieniowatym i zapaleniem naczyń, zaobserwowano bardzo rzadkie śmiertelne przypadki wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML).

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zianiniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących rytuksymab, w tym z doniesieniami o przypadkach zakończonych zgonem.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i (lub) HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Różna neutropenia

Przed każdym cyklem podawania rytuksymabu i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, jak również w przypadku pojawienia się objawów podmiotowych lub przedmiotowych zakażenia, należy oznaczać liczbę neutrofili we krwi (patrz punkt 4.8).

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji gdy możliwy jest związek z rytuksymabem leczenie powinno być na stałe przerwane.

Immunizacja

Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu rytuksymabu i powinni postępować zgodnie z miejscowymi/ krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych przeciw chorobom zakaźnym. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem rytuksymabu.

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem. Dlatego też szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii rytuksymabem lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B.

Pacjenci leczeni rytuksymabem mogą otrzymywać szczepionki inaktywowane. Jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W randomizowanym badaniu, pacjenci z RZS leczeni rytuksymabem i metotreksatem uzyskali porównywalną odpowiedź na szczepienia przypominające z antygenem tężca (39 % w porównaniu do 42 %), obniżoną odpowiedź na polisacharydową szczepionkę pneumokokową (43 % w porównaniu do 82 % w odniesieniu do przynajmniej 2 serotypów przeciwciał pneumokokowych) i neoantygen hemocyjaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (47 % w porównaniu do 93 %), otrzymywany 6 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko metotreksat. Jeśli zaistnieje konieczność zastosowania inaktywowanych szczepionek podczas terapii rytuksymabem, powinny być one podane w czasie do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki rytuksymabu.

Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią rytuksymabem stosowana przez ponad rok u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.

Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Jednoczesne stosowanie rytuksymabu i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest zalecane.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu rytuksymabem (patrz punkt 4.5). Dostępne dane wskazują, że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem. Jednak pacjenci u których po leczeniu rytuksymabem stosowane są leki biologiczne i (lub) DMARDs powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Immunomodulujące produkty lecznicze mogą nasilać ryzyko występowania nowotworów złośliwych. Opierając się na ograniczonym doświadczeniu w użyciu rytuksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów (patrz punkt 4.8) wydaje się, że dostępne obecnie dane nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych. Jednak ryzyko rozwoju guzów litych nie zostało obecnie wykluczone.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji rytuksymabu z innymi produktami leczniczymi.

U chorych na PBL równoczesne stosowanie rytuksymabu nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie ma zauważalnego wpływu fludarabiny ani cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu.

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów równoczesne podawanie metotreksatu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu.

U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim lub przeciwko przeciwciałom chimerycznym (HAMA/HACA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości.

W populacji chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów 283 pacjentów otrzymywało kolejne leczenie biologiczne DMARD po terapii rytuksymabem. W grupie tych pacjentów częstość występowania klinicznie istotnych infekcji podczas stosowania rytuksymabu wynosiła 6,01 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 4,97 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu w organizmie pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem.

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową. Nie oceniano w badaniach klinicznych liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu rytuksymabu u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu rytuksymabu podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów rytuksymab nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy rytuksymab przenika do mleka matki. Jednakże, ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki przenikają do mleka, a rytuksymab wykrywano w mleku małą w okresie laktacji, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu na narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu rytuksymabu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że rytuksymab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (chłoniak nieziarniczy i przewlekła białaczka limfocytowa)

Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. Post-marketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano rytuksymab albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących

rytuksymab były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1 % po 8 dawkach rytuksymabu.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), patrz punkt 4.4.
- infekcje, patrz punkt 4.4.
- zdarzenia sercowo-naczyniowe, patrz punkt 4.4.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\leq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), bardzo rzadko ($< 1/10.000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tabela 1 Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		poważne infekcje wirusowe ² zakażenia wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość płastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ³	późna neutropenia ³
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza ⁴ , zespół uwolnienia cytokin ⁴ , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁵	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów ⁵
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁵	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁵
Zaburzenia serca		+zawał mięśnia sercowego ^{4 i 6} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia sercowe	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zaburzenia sercowe ^{4 i 6}	niewydolność serca ^{4 i 6}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁴ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	Śródmiąższowa choroba płuc ⁷	niewydolność oddechowa ⁴	nacieki płucne

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit ⁷	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, ⁺ łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, ⁺ choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozrywna naskórka (zespół Lyella) ⁷	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ⁴	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeciębienia, zmęczenie, ⁺ dreszcze, ⁺ niewydolność wielonarządowa ⁴	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane ($\geq$ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

¹ w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

³ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

⁴ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko

⁵ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

⁶ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem.

⁷ w tym przypadki zakończone zgonem.

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym rytuksymabu w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna,

zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12 % przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia sercowe (niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi 1 % pacjentów w 8. cyklu leczenia zawierającego rytuksymab.

Zakażenia

Rytuksymab powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80 % pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym rytuksymab. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4 % pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii.

Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia rytuksymabem odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia wątroby typu C. W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2 % w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0 % w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu rytuksymabu obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano rytuksymab w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2 %, niedokrwistość u 1,1 %, a małopłytkowość u 1,7 % pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem trwającego do 2 lat leukopenia (5 % wobec 2 %, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10 % wobec 4 %, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (< 1 %, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami

terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88 % wobec CHOP 79 %, R-FC 23 % wobec FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % wobec CVP 14 %; R-CHOP 97 % wobec CHOP 88 %, R-FC 30 % wobec FC 19 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3 % wobec FC 1 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących rytuksymab oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na PBL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25 % pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofili utrzymująca się na poziomie poniżej $1 \times 10^9/L$ między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofili poniżej $1 \times 10^9/L$ później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu rytuksymabem plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu rytuksymabu. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83 % wobec FC 71 %). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11 % pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9 % pacjentów w grupie FC.

W badaniach dotyczących stosowania rytuksymabu u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami.

Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe, w ciągu 4 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania rytuksymabu w monoterapii zaobserwowano u 18,8 % pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie tętnicze. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi rytuksymabem i grupą kontrolną. Zdarzenia sercowe zaliczane do poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3 % pacjentów leczonych rytuksymabem, w porównaniu z < 1 % w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9 %) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5 %). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu rytuksymabu lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał mięśnia sercowego lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4 % R-FC, 3 % FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4 % R-FC, 4 % FC).

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykli), u czterech pacjentów (2 %) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe dotyczące naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstotliwości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5 %) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4 % R-FC, 4 % FC), jak i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3 % R-FC, 3 % FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES-posterior reversible encephalopathy syndrome) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS-reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie pacjentów otrzymujących rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu. W większości z tych przypadków rytuksymab podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie rytuksymabem, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (< 7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie rytuksymabu. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej rytuksymab utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60 % w grupie otrzymującej rytuksymab przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36 % po 2 latach).

Odnotowano małą liczbę raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych rytuksymabem. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplekcji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia rytuksymabem

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania któregośkolwiek z działań niepożądanych wszystkich stopni i tych w stopniu 3 i 4 była porównywalna u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych (< 65 lat).

Pacjenci z dużą masą guza

U pacjentów z guzem o znacznej masie (bulky disease) obserwowano częstsze występowanie niepożądanych działań leku stopnia 3. i 4., niż u pacjentów z innymi postaciami choroby (25,6 % wobec 15,4 %). Częstość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia była zbliżona w obu grupach.

Kolejne cykle monoterapii

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie dowolnych działań niepożądanych i działań

niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas kolejnych cykli leczenia rytuksymabem w monoterapii był podobny.

Subpopulacje pacjentów - rytuksymab w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia była wyższa u pacjentów starszych niż u młodszych (< 65 lat), u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (reumatoidalne zapalenie stawów)

Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (ang. Post-marketing surveillance).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych rytuksymabem jest podsumowany w punkcie poniżej. W badaniach klinicznych więcej niż 3100 pacjentów otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia i było obserwowanych w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat. Prawie 2.400 pacjentów otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia. W tej grupie ponad 1.000 pacjentów otrzymało 5 i więcej cykli leczenia rytuksymabem. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu odpowiadają, oczekiwanemu na podstawie badań klinicznych, profilowi bezpieczeństwa leku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otrzymywali 2 x 1.000 mg rytuksymabu w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10-25 mg/tydzień). Podanie wlewu dożylnego rytuksymabu było poprzedzone podaniem 100 mg metylprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) i bardzo rzadkie ($< 1/10.000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu rytuksymabu były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23 % w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5 % pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem rytuksymabu, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wielopunktową leukoencefalopatię (patrz punkt 4.4) oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Tabela 2 Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących rytuksymab

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego	zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie żołądka i jelit, grzybica stóp			PML, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		neutropenia ¹		późna neutropenia ²	reakcja podobna do choroby posurowiczej
Zaburzenia układu immunologicznego	³ reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości,		³ reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony,		

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień)		skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa			
Zaburzenia serca				dławica piersiowa, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	trzepotanie przedsionków
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-przełykowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie			toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona ⁵
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki			
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM ⁴	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG ⁴			

¹ Kategoria częstości wyprowadzona z danych laboratoryjnych, zgromadzonych w ramach rutynowych badań laboratoryjnych, przeprowadzonych w czasie prób klinicznych.

² Kategoria częstości wyprowadzona z danych porejestacyjnych.

³ Reakcje występujące podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Patrz również część zatytułowaną „Reakcje związane z wlewem” poniżej. Reakcje związane z wlewem mogą być spowodowane nadwrażliwością i (lub) mechanizmem działania.

⁴ Dane te obejmują wyniki obserwacji zgromadzone w ramach rutynowych badań laboratoryjnych

⁵ W tym przypadku ze skutkiem śmiertelnym

Opis wybranych działań niepożądanych

Wielokrotne cykle leczenia

Wielokrotne cykle leczenia wykazują podobną charakterystykę zdarzeń niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Częstość wszystkich reakcji niepożądanych związanych z lekiem występujących po pierwszym wlewie rytuksymabu była wyższa w okresie pierwszych 6 miesięcy i następnie się zmniejszała. Należały do nich reakcje związane z wlewem (najczęstsze w czasie pierwszego cyklu leczenia) zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów i infekcje, wszystkie częściej występujące w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Reakcje związane z infuzją

Najczęstszymi w badaniach klinicznych objawami niepożądanymi związanymi z rytuksymabem były reakcje związane z wlewem. W grupie 3.189 pacjentów leczonych rytuksymabem 1.135 (36 %) doświadczyło co najmniej 1 reakcji związanej z wlewem. A w tej grupie 733/3189 (23 %) pacjentów doświadczyło reakcji związanych z wlewem w czasie trwania pierwszego wlewu pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem. Częstość objawów niepożądanych związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. W badaniach klinicznych mniej niż 1 % pacjentów (17/3189) miało ciężkie reakcje związane z wlewem. W trakcie badań klinicznych nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia 4. w skali CTC ani zgony związane z tymi reakcjami. Odsetek zdarzeń stopnia 3 w skali CTC oraz reakcji związanych z wlewem prowadzących do wykluczenia z udziału w badaniach zmniejszał się z każdym kursem i był rzadki, począwszy od cyklu 3. Premedykacja dożylnie podawanym glikokortykosteroidem znacząco zmniejszała częstość i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem (patrz punkt 4.2 i 4.4). Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo podawanych z większą szybkością wlewów rytuksymabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego stopniem aktywności choroby, którzy w czasie trwania pierwszego wlewu i w czasie 24 godzin po tym wlewie nie mieli ciężkich zależnych od wlewu reakcji, jako kolejny otrzymywali 2-godzinny wlew rytuksymabu. Pacjenci z RZS, którzy w wywiadzie mieli ciężkie reakcje związane z wlewem leków biologicznych byli wykluczeni z badania. Częstość występowania, charakterystyka oraz stopień ciężkości reakcji związanych z wlewami były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. Nie obserwowano ciężkich reakcji związanych z wlewami.

Zakażenia

W sumie częstość występowania zakażeń u pacjentów leczonych rytuksymabem wynosiła 94 na 100 pacjento-lat. Zakażenia w przeważającej mierze były stopnia łagodnego i umiarkowanego i obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń, które były ciężkie i wymagały dożylnego podawania antybiotyków wynosiła w przybliżeniu 4 na 100 pacjento-lat. Częstość występowania ciężkich zakażeń nie wykazywała istotnego wzrostu w przebiegu kolejnych cykli leczenia rytuksymabem. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) zgłaszane w ramach badań klinicznych występowały z podobną częstością zarówno w grupie pacjentów leczonych rytuksymabem jak i w grupie kontrolnej.

W związku ze stosowaniem rytuksymabu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń.

U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz Chłoniaki nieziarnicze).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B była także bardzo rzadko odnotowywana u pacjentów z RZS otrzymujących rytuksymab (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Częstość ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca u pacjentów leczonych rytuksymabem wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat w porównaniu do częstości 1,3 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej placebo. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi dotyczącymi serca (wszystkie lub ciężkie) nie zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Neutropenia

Po pierwszym cyklu leczenia obserwowano występowanie zdarzeń w postaci neutropenii związanych ze stosowaniem rytuksymabu, z których większość miała charakter przejściowy oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu rytuksymabu (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo u 0,94 % (13/1382) pacjentów otrzymujących rytuksymab i u 0,27 % (2/731) pacjentów otrzymujących placebo doszło do ciężkiej neutropenii.

W ramach badań porejestacyjnych zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii, m.in. ciężkiej późnej neutropenii lub długotrwałej neutropenii, z których część wiązała się z prowadzącymi do zgonu zakażeniami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U chorych na RZS leczonych rytuksymabem obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po zmniejszeniu miana IgG lub IgM nie obserwowano zwiększenia występowania zakażeń ani ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).

Odnotowano małą liczbę raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych rytuksymabem. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń)

W badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń 99 pacjentów poddano terapii rytuksymabem (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami (patrz punkt 5.1).

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Niepożądane działania leku (ADR) wymienione w tabeli 3 stanowią wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej rytuksymab.

Tabela 3. Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących rytuksymab, z większą częstością niż w przypadku cyklofosfamid, w głównym badaniu klinicznym po upływie 6 miesięcy badania

Układ	Rytuksymab (n = 99)
Zdarzenie niepożądane	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie układu moczowego	7 %
Zapalenie oskrzeli	5 %

Układ	Rytuksymab (n = 99)
Zdarzenie niepożądane	
Półpasiec	5 %
Zapalenie nosa i gardła	5 %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Małopłytkowość	7 %
Zaburzenia układu immunologicznego	
Zespół uwalniania cytokin	5 %
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperkaliemia	5 %
Zaburzenia psychiczne	
Bezsennność	14 %
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	10 %
Drżenia	10 %
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze	12 %
Zaczerwienienie	5 %
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	12 %
Duszność	11 %
Krwawienie z nosa	11 %
Przekrwienie błony śluzowej nosa	6 %
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	18 %
Niestrawność	6 %
Zaparcie	5 %
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Trądzik	7 %
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Przykurcze mięśniowe	18 %
Bóle stawów	15 %
Ból pleców	10 %
Oslabienie mięśni	5 %
Bóle mięśniowo-szkieletowe	5 %
Ból kończyn	5 %
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Obrzęk obwodowy	16 %
Badania diagnostyczne	
Obniżone stężenie hemoglobiny	6 %

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) definiowano jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji badania bezpieczeństwa w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Rytuksymab podawano 99 pacjentom, a u 12 % z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem.

Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. w skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia. Rytuksymab był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

Zakażenia

U 99 pacjentów otrzymujących rytuksymab całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95 % CI 197-285) w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec i zakażenia układu moczowego.

Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem grupie otrzymującej rytuksymab było zapalenie płuc, występujące z częstością 4 %.

Nowotwory złośliwe

Częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących rytuksymab w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjento-lat (95 % CI 149-470) w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjento-lat (95 % CI 3-15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4 %) i migotanie przedsionków (3 %) (patrz punkt 4.4).

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących rytuksymab po jego wprowadzeniu do obrotu.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących rytuksymab obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po upływie 6 miesięcy od początku randomizowanego, wieloośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślełą próbą, w grupie otrzymującej rytuksymab odpowiednio u 27 %, 58 % i 51 % pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25 %, 50 % i 46 % w grupie otrzymującej cyklofosfamid. Nie stwierdzono zwiększenia ogólnej częstości zakażeń ani częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z obniżonym mianem IgA, IgG lub IgM.

Neutropenia

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślełą próbą, dotyczącym stosowania rytuksymabu u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń u 24 % pacjentów w grupie otrzymującej rytuksymab (pojedynczy cykl) i 23 % pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących rytuksymab. Wpływ wielokrotnych cykli leczenia rytuksymabem na rozwój neutropenii u pacjentów

z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń nie był badany w badaniach klinicznych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją ograniczone dane, pochodzące z badań klinicznych u ludzi, dotyczące dawek większych od zatwierdzonej dawki rytuksymabu w postaci podawanej dożylnie. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką rytuksymabu jest 5.000 mg (2.250 mg/m²). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić bardzo dokładną obserwację pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania rytuksymabu. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenia niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02

Rituzena jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki rytuksymabu. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznane za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do < 10 komórek/ μ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m^2 i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81 %) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B > 10 komórek/ μ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87 % w czasie do 18 miesięcy.

Doświadczenie kliniczne u chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Monoterapia

Leczenie początkowe, 4 dawki podawane w odstępach tygodniowych

W badaniu głównym 166 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. w infuzji, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania klinicznego (ITT) wynosił 48 % ($\text{CI}_{95}\%$ 41 % - 56 %), w tym 6 % odpowiedzi całkowitych (CR) i 42 % odpowiedzi częściowych (PR). Prognozowana mediana czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynosiła 13,0 miesięcy. W analizie podgrup, ORR był wyższy w grupie chorych z chłoniakiem podtypu B, C i D według klasyfikacji IWF, w porównaniu do chorych z chłoniakami podtypu A (58 % w porównaniu do 12 %), wyższy u chorych, u których wymiar największej zmiany wynosił $< 5 \text{ cm}$, w porównaniu do chorych ze zmianami o wymiarze $> 7 \text{ cm}$ (53 % w porównaniu do 38 %), jak również wyższy u chorych wykazujących wrażliwość na chemioterapię po wystąpieniu nawrotu, w porównaniu do chorych wykazujących oporność na chemioterapię (definiowaną jako czas trwania odpowiedzi < 3 miesięcy) po wystąpieniu nawrotu (50 % w porównaniu do 22 %). W grupie pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (ABMT) ORR wyniósł 78 % w porównaniu do 43 % u pacjentów, którzy nie zostali poddani ABMT. Cechy, takie jak wiek, płeć, stopień złośliwości chłoniaka, rozpoznanie wstępne, obecność lub brak dużej masy guza, prawidłowa lub podwyższona aktywność LDH, obecność ognisk pozawęzłowych nie miały znaczącego statystycznie wpływu (nieparametryczny test Fishera) na odpowiedź na leczenie rytuksymabem. Statystycznie znaczącą korelację zaobserwowano pomiędzy odsetkiem odpowiedzi, a zajęciem szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 40 % chorych z zajęciem szpiku kostnego w porównaniu do 59 % chorych, u których szpik kostny nie był zajęty ($p = 0,0186$). Obserwacja ta nie została jednak poparta przez krokową analizę logistyczną regresji, w której następujące czynniki zostały zidentyfikowane jako czynniki prognostyczne: typ histologiczny, ekspresja bcl-2 w badaniu wyjściowym, oporność na stosowaną ostatnio chemioterapię oraz duża masa guza.

Leczenie początkowe, 8 dawek podawanych w odstępach tygodniowych

W wielośrodkowym jednoramiennym badaniu 37 chorych z nawrotowym lub opornym na

chemioterapię chlóniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chlóniakiem grudkowym otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 8 tygodni. Całkowity odsetek odpowiedzi ORR wynosił 57 % (przedział ufności (CI) 95 % 41-73 %; CR 14 %, PR 43 %) z prognozowaną medianą czasu do progresji u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 19,4 miesiąca (zakres 5,3 do 38,9 miesięcy).

Leczenie początkowe, pacjenci z dużą masą guza, 4 dawki podawane co tydzień

W danych zbiorczych z trzech badań, 39 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chlóniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym, z obecnością dużej masy guza (pojedyncza zmiana o wymiarze ≥ 10 cm), otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. ORR wynosił 36 % (CI₉₅% 21 % - 51 %, CR 3 %, PR 33 %) z medianą czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 9,6 miesiąca (zakres 4,5 do 26,8 miesięcy).

Ponowne leczenie, 4 dawki podawane co tydzień

W wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu u 58 chorych z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chlóniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chlóniakiem grudkowym, u których uzyskano obiektywną odpowiedź kliniczną na uprzednie leczenie rytuksymabem, zastosowano ponownie rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Trzech z tych pacjentów było dwukrotnie leczonych rytuksymabem przed włączeniem do badania, w trakcie badania zastosowano u nich lek po raz trzeci. U dwóch pacjentów zastosowano ponowne leczenie dwukrotnie w trakcie badania. Na 60 ponownych zastosowań leku w tym badaniu uzyskano ORR wynoszący 38 % (CI₉₅% 26 % - 51 %, 10 % CR, 28 % PR) z prognozowaną medianą czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 17,8 miesiąca (zakres 5,4-26,6 miesiąca). Porównanie z TTP uzyskanym po uprzednim leczeniu rytuksymabem (12,4 miesiąca) wypada korzystnie.

Leczenie pierwszorazowe w skojarzeniu z chemioterapią

W otwartym randomizowanym badaniu klinicznym, 322 wcześniej nieleczonych chorych z rozpoznaniem chlóniaka grudkowego przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii CVP (cyklofosfamid 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m²/dobę w dniach 1.-5. cyklu), podawanej co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub do grupy otrzymującej rytuksymab w dawce 375 mg/m² w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CVP (R-CVP). Rytuksymab podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia. U 321 chorych (162 chorych otrzymujących R-CVP, 159 chorych otrzymujących CVP) przeprowadzono leczenie i poddano ich analizie skuteczności. Mediana czasu obserwacji chorych wynosiła 53 miesiące. Wykazano znamienne korzyść z zastosowania schematu R-CVP w porównaniu do schematu CVP pod względem pierwszoplanowego celu badania, czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (27 miesięcy w porównaniu do 6,6 miesięcy, $p < 0,0001$, test log-rank). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (remisję całkowitą - CR, remisję całkowitą niepotwierdzoną - CRu, remisję częściową - PR) był znamienne wyższy ($p < 0,0001$, test Chi-Square) w grupie chorych leczonych wg schematu R-CVP (80,9 %) w porównaniu do chorych leczonych wg schematu CVP (57,2 %). Zastosowanie leczenia według schematu R-CVP znacząco wydłużało czas do progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu CVP, odpowiednio 33,6 miesięcy do 14,7 miesięcy ($p < 0,0001$, test log-rank). Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie chorych otrzymujących R-CVP wynosiła 37,7 miesiąca, a w grupie leczonej wg schematu CVP 13,5 miesiąca ($p < 0,0001$, test log-rank).

Różnica pomiędzy leczonymi grupami pod względem przeżycia całkowitego stanowiła różnicę istotną klinicznie ($p = 0,029$, test log-rank stratyfikowany przez ośrodek): odsetek przeżycia w 53 miesiącu wynosił 80,9 % dla chorych w grupie R-CVP w porównaniu z 71,1 % dla chorych z grupy CVP.

Wyniki trzech innych randomizowanych badań z użyciem rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią inną niż schemat CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) wykazały istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie i czasowo-zależnych parametrów, takich jak przeżycie całkowite. Kluczowe wyniki uzyskane we wszystkich czterech badaniach podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4 Podsumowanie kluczowych wyników czterech randomizowanych badań fazy III wykazujących korzyści wynikające z dołączenia rytuksymabu do różnych schematów chemioterapii u chorych z chłoniakiem grudkowym

Badanie	Leczenie, n	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, miesiące	Odsetek przeżycia całkowitego, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 miesiące 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 lat Nie osiągnięta p < 0,001	18 miesięcy 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28,8 Nie osiągnięta p < 0,0001	48 miesięcy 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- INF, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 Nie osiągnięta p < 0,0001	42 miesiące 84 91 p = 0,029

EFS - czas wolny od zdarzeń

TTP – czas do progresji choroby lub zgonu

PFS – czas wolny od progresji

TTF – czas do niepowodzenia leczenia

Odsetek OS – odsetek przeżycia w czasie analizy

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

W randomizowanym, otwartym badaniu, u 399 wcześniej nieleczonych chorych w podeszłym wieku (w wieku od 60 do 80 lat) z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, zastosowano standardową chemioterapię wg schematu CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m² pc./dobę w dniach 1.-5. cyklu) co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w skojarzeniu z CHOP (R-CHOP). Produkt leczniczy Rituzena podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.

Końcowa analiza skuteczności leczenia obejmowała wszystkich włączonych do badania chorych (197 chorych otrzymujących CHOP, 202 otrzymujących R-CHOP), a mediana czasu obserwacji wynosiła 31 miesięcy. Obie badane grupy były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych cech oraz stopnia zaawansowania choroby. W końcowej analizie potwierdzono, że zastosowanie schematu R-CHOP było związane z istotnym klinicznie i znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (pierwszorzędowy parametr skuteczności; za zdarzenie uznawano zgon, nawrót lub progresję chłoniaka, lub konieczność zastosowania nowego sposobu leczenia przeciwnowotworowego) (p = 0,0001). Szacunkowa analiza Kaplana-Meier'a mediany przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 35 miesięcy w ramieniu R-CHOP w porównaniu do 13 miesięcy w grupie chorych poddawanych chemioterapii wg programu CHOP, co odpowiada redukcji ryzyka o 41 %. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 68,2 % w grupie chorych otrzymujących R-CHOP w porównaniu do 57,4 % w grupie chorych leczonych CHOP. W kolejnej analizie czasu przeżycia całkowitego, przeprowadzonej po czasie obserwacji trwającym 60 miesięcy, potwierdzono korzyść z zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP (p = 0,0071), wyrażoną jako redukcja ryzyka o 32 %.

W analizie wszystkich drugorzędowych parametrów (odsetek odpowiedzi, czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia wolny od choroby, czas trwania odpowiedzi) weryfikowano skuteczność leczenia po zastosowaniu schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP. Odsetek całkowitych odpowiedzi po 8 cyklu wynosił 76,2 % w grupie chorych leczonych wg R-CHOP i 62,4 % w grupie chorych otrzymujących CHOP (p = 0,0028). Ryzyko progresji choroby zostało zmniejszone o 46 %,

a ryzyko nawrotu o 51 %. We wszystkich podgrupach chorych (płeć, wiek, IPI uwzględniający wiek, stopień zaawansowania choroby wg Ann Arbor, ECOG, beta2 mikroglobulina, LDH, albuminy, objawy ogólne B, duża masa nowotworu, obecność ognisk pozawęzłowych, zajęcie szpiku kostnego), stosunki ryzyka przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego (R-CHOP w porównaniu z CHOP) były niższe niż, odpowiednio, 0,83 i 0,95. Zastosowanie schematu R-CHOP związane było z poprawą wyników leczenia, zarówno dla chorych z grupy wysokiego, jak i niskiego ryzyka wg IPI uwzględniającego wiek.

Wyniki badań laboratoryjnych

Wśród 67 pacjentów poddanych badaniom na obecność ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA), nie obserwowano wyników dodatnich. Wśród 356 pacjentów badanych na obecność HACA, wynik dodatni stwierdzono u 1,1 % (4 pacjentów).

Przewlekła białaczka limfocytowa

W dwóch otwartych randomizowanych badaniach 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL i 552 chorych na PBL opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii FC (fludarabina 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², w dniach 1-3) podawanej co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli lub do grupy otrzymującej rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FC (R-FC). Rytuksymab podawany był w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii a następnie w dawce 500 mg/m² w 1. dniu każdego następnego cyklu terapii. Pacjenci nie byli zakwalifikowani do badania dotyczącego PBL u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, jeśli wcześniej byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi lub jeśli wystąpiła u nich oporność (zdefiniowana jako brak uzyskania częściowej remisji po upływie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakiegokolwiek analog nukleozydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 5a i Tabela 5b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 6).

W badaniu z udziałem chorych w pierwszej linii leczenia (albo wcześniej nieleczonych), po medianie czasu obserwacji wynoszącej 48,1 miesiąca, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 55 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 33 miesiące w grupie otrzymującej FC (p < 0,0001, log-rank test) W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC nad chemioterapią samym FC (p = 0,0319, log-rank test) (Tabela 5a). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach (tj. stadium Bineta A-C) (Tabela 5b).

Tabela 5a **Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej** Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu rytuksymab plus FC wobec schematu FC - mediana czasu obserwacji 48,1 miesiący

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0319	27 %
Czas przeżycia wolny od objawów	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	36,2	57,3	< 0,0001	31 %
Czas wolny od choroby**(DFS)	48,9	60,3	0,0520	31 %
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared. NR: (ang. not reached); nie osiągnięty; n.a.: (ang. not applicable); nie dotyczy

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

**: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Tabela 5b **Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej**
Współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji wg stadiów Bineta
(populacja ITT) – mediana czasu obserwacji – 48,1 miesiąca

Przeżycie wolne od progresji	Liczba pacjentów		Współczynnik ryzyka (HR) (95 % CI)	Wartość p (test Walda, bez korekty)
	FC	R-FC		
Stadium Bineta A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium Bineta B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stadium Bineta C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Przedział ufności

W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 30,6 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 20,6 miesiące w grupie otrzymującej FC (p = 0.0002, log-rank test). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach. W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC w porównaniu do schematu FC.

Tabela 6 **Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową oporną na leczenie lub z nawrotem choroby - przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu rytuksymab plus FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 25,3 miesiąca)**

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Czas przeżycia całkowitego	31,9	NR	0,2874	17 %
Czas przeżycia wolny od objawów	19,3	28,7	0,0002	36 %
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	13 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Czas wolny od choroby**(DFS)	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	34,2	NR	0,0024	35 %

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared. NR: (ang. not reached); nie osiągnięty, n.a.: (ang. not applicable); nie dotyczy;

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

**: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Wyniki innych badań z zastosowaniem rytuksymabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (włączając CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustynę i kladrybinę) w terapii pacjentów z rozpoznaniem PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazały również wysoki odsetek odpowiedzi całkowitej oraz obiecujący odsetek PFS, aczkolwiek z nieznacznym zwiększeniem toksyczności terapii (zwłaszcza mielotoksyczności). Badania te potwierdzają słuszność stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane dotyczące w przybliżeniu 180 pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem wskazują na uzyskanie klinicznej korzyści (włączając CR) i potwierdzają możliwość ponownego zastosowania

rytuksymabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z rytuksymabem we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej z niezziarniniaczymi chłoniakami grudkowymi i przewlekłą białaczką limfocytową. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

Doświadczenie kliniczne u chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera) i mikroskopowe zapalenie naczyń

Do randomizowanego, wieloośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem porównawczego leku aktywnego, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo przyjęto w celu leczenia 197 pacjentów w wieku co najmniej 15 lat z ciężką, aktywną postacią ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (75 %) oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń (24 %).

Pacjenci zostali przydzieleni w drodze randomizacji, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej podawany doustnie cyklofosfamid raz na dobę (2 mg/kg mc. na dobę) przez 3–6 miesięcy lub do grupy otrzymującej rytuksymab (375 mg/m²) raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Wszyscy pacjenci w grupie przyjmującej cyklofosfamid otrzymywali leczenie podtrzymujące azatiopryną w okresie kontrolnym. Pacjenci w obu grupach otrzymywali 1.000 mg podawanego dożylnie pulsacyjnie metyloprednizolonu (lub innego glikokortykosteroidu w równoważnej dawce) na dobę przez 1–3 dni, a następnie podawany doustnie prednizon (1 mg/kg mc. na dobę, dawka nieprzekraczająca 80 mg/dobę). Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu miało zostać zakończone w ciągu 6 miesięcy od początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było osiągnięcie całkowitej remisji po 6 miesiącach definiowanej jako wynik w skali BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, skala Birmingham aktywności zapalenia naczyń w ziarniniakowatości Wegenera) równy 0 i zaprzestanie leczenia glikokortykosteroidami. Wstępnie określony margines równoważności dla różnicy w leczeniu wynosił 20 %. Badanie wykazało równoważność rytuksymabu w stosunku do cyklofosfamidu w zakresie całkowitej remisji po 6 miesiącach (Tabela 7).

Skuteczność zaobserwowano zarówno u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą, jak i u pacjentów z nawrotem choroby (Tabela 8).

Tabela 7 Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą remisję po 6 miesiącach (grupa analizy zgodnej z zamiarem leczenia [ang. intent-to-treat, ITT]*)

	Rytuksymab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Różnica w leczeniu (Rytuksymab- cyklofosfamid)
Częstość	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b CI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

CI = przedział ufności.

* Imputacja z użyciem najgorszej wartości

^a Wykazano równoważność, jako że dolna granica (-3,2 %) była wyższa niż wstępnie określony margines równoważności (-20 %).

^b Poziom ufności równy 95,1 % odzwierciedla dodatkowy poziom alfa 0,001 uwzględniający analizę okresową skuteczności.

Tabela 8 Całkowita remisja po 6 miesiącach wg stanu choroby

	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Różnica (CI 95 %)
Wszyscy pacjenci	n = 99	n = 98	
Nowo zdiagnozowani	n = 48	n = 48	

Nawrót	n = 51	n = 50	
Całkowita remisja			
Wszyscy pacjenci	63,6 %	53,1 %	10,6 % (–3,2, 24,3)
Nowo zdiagnozowani	60,4 %	64,6 %	–4,2 % (–23,6, 15,3)
Nawrót	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

W przypadku braku danych pacjentów, przyjęto najgorsze założenia

Całkowita remisja po 12 i 18 miesiącach

W grupie otrzymującej rytuksymab u 48 % pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 39 % pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Spośród pacjentów leczonych cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną w celu utrzymania całkowitej remisji) u 39 % osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 33 % osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Między miesiącem 12. a 18. zaobserwowano 8 nawrotów w grupie otrzymującej rytuksymab w porównaniu z czterema przypadkami w grupie leczonej cyklofosfamidem.

Ponowna terapia rytuksymabem

W oparciu o ocenę badaczy, 15 pacjentów otrzymało drugi cykl podawania rytuksymabu w celu leczenia nawrotu choroby, do którego doszło między 6. a 18. miesiącem po pierwszym cyklu terapii rytuksymabem. Ograniczone dane z obecnego badania uniemożliwiają wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków odnośnie do skuteczności kolejnych cykli leczenia rytuksymabem u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń.

Kontynuacja leczenia immunosupresyjnego może być szczególnie właściwa u pacjentów z ryzykiem nawrotu choroby (tj. pacjenci z wcześniejszymi nawrotami choroby w wywiadzie i ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub pacjenci z rekonstrukcją puli limfocytów B, ze stwierdzanymi przeciwciałami cANCA skierowanymi przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA)).

W przypadku osiągnięcia remisji w wyniku leczenia rytuksymabem, kontynuacja leczenia immunosupresyjnego może być rozważona w celu zapobiegania nawrotowi choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym nie zostały ustalone.

Badania laboratoryjne

W badaniu u 23/99 (23 %) pacjentów otrzymujących rytuksymab uzyskano wynik dodatni badania na obecność przeciwciał HACA przed upływem 18 miesięcy. U żadnego z 99 pacjentów otrzymujących rytuksymab nie uzyskano dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał HACA w momencie badania przesiewowego. Kliniczna istotność powstawania przeciwciał HACA u pacjentów leczonych rytuksymabem nie jest jasna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chłoniaki nieziarnicze

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki rytuksymabu mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m²), ustalono że typowe populacyjne wartości nieswoistego klirensu (CL₁), swoistego klirensu (CL₂) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V₁) wynosiły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji rytuksymabu wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL₂ dla rytuksymabu u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19-pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL₂. Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzyosobniczej pod względem CL₂ nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V₁ zmieniała się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V₁ (27,1 % oraz 19,0 %), wynikająca odpowiednio z różnych wartości

powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m²) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę rytuksymabu. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki rytuksymabu w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

Rytuksymab podawany w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 4-krotnie w odstępach tygodniowych, 203 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, nieleczonych wcześniej rytuksymabem, osiągnął średnie C_{max} po czwartym wlewie wynoszące 486 µg/ml (zakres: 77,5 do 996,6 µg/ml). Rytuksymab był wykrywalny w surowicy pacjentów po 3–6 miesiącach po zakończeniu ostatniego kursu leczenia.

Po podaniu rytuksymabu w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 8-krotnie w odstępach tygodniowych, 37 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, średnie C_{max} zwiększało się z każdym pomyślnie przeprowadzonym wlewem, wzrastając od wartości 243 µg/ml (zakres: 16-582 µg/ml) po pierwszym podaniu, aż do 550 µg/ml (zakres: 171-1177 µg/ml) po ósmym podaniu.

Profil farmakokinetyczny rytuksymabu przy podawaniu 375 mg/m² w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii rytuksymabem.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Rytuksymab podawano w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w kolejnych 5 cyklach, w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych na PBL. Średnie C_{max} (N = 15) wynosiło 408 µg/ml (zakres: 97-764 µg/ml) po piątym podaniu w dawce 500 mg/m², a mediana końcowego okresu półtrwania wynosiła 32 dni (zakres: 14 do 62 dni).

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dwóch podaniach rytuksymabu w postaci infuzji dożylnej w dawce 1.000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy okres półtrwania wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił 0,23 l/dobę (zakres: 0,091–0,67 l/dobę), a średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,6 l (zakres: 1,7–7,51 l). Podobne wartości średnie klirensu układowego i okresu półtrwania, odpowiednio 0,26 l/dobę i 20,4 dni, uzyskano w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji przeprowadzonej z użyciem tych samych danych. W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji stwierdzono również, że najistotniejszymi współzmiennymi wyjaśniającymi zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych są powierzchnia ciała i płeć. Po korekcie niwelującej różnicę powierzchni ciała u pacjentów płci męskiej stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie uznano jednak, aby różnice właściwości farmakokinetycznych związane z płcią były istotne klinicznie, w związku z czym nie są konieczne zależne od płci korekty dawkowania. Nie są dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane w czterech badaniach, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1.000 mg w 1. i 15. dniu. We wszystkich tych badaniach parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek badanych. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 157 do 171 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 298 do 341 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło od 183 do 198 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 355 do 404 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Średni okres półtrwania wynosił od 15-16 dni dla grupy z dawką 2 x 500 mg i 17-21 dni dla grupy z dawką 2 x 1.000 mg. Średnie C_{max} było o 16 do 19 % wyższe po drugim wlewie w porównaniu do pierwszego wlewu dla obu dawek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1.000 mg w 1. i 15. dniu w leczeniu drugim cyklem. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 170 do 175 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 317 do

370 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło 207 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 377 do 386 µg/ml dla dawki 2 x 1.000 mg. Średni okres półtrwania po drugim wlewie drugiego cyklu wynosił od 19 dni dla dawki 2 x 500 mg i 21-22 dni dla dawki 2 x 1.000 mg. Parametry farmakokinetyczne dla rytuksymabu były porównywalne w czasie dwóch cykli.

Parametry farmakokinetyczne (PF) w populacji osób, które nie odpowiedziały wystarczająco na zastosowanie leków z grupy antagonistów TNF, u których stosowano taki sam schemat dawkowania (2 x 1.000 mg, dożylnie, w odstępach 2 tygodni), były podobne, przy czym średnie maksymalne stężenie w surowicy wyniosło 369 mg/ml, a średni końcowy okres półtrwania wyniósł 19,2 dnia.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

W oparciu o analizę populacyjną farmakokinetyki danych 97 pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, którzy otrzymywali przez cztery tygodnie dawkę 375 mg/m² rytuksymabu raz w tygodniu, obliczono szacunkową medianę okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącą 23 dni (zakres: 9–49 dni). Średni klirens i objętość dystrybucji rytuksymabu wynosiły odpowiednio 0,313 l/dobę (zakres: 0,116–0,726 l/dobę) i 4,50 l (zakres: 2,25–7,39 l). Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu u tych pacjentów wydają się być podobne do obserwowanych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rytuksymab wykazuje wysoką swoistość dla antygenu CD 20 występującego na limfocytach B. Badania toksyczności prowadzone na małpach Cynomolgus nie wykazały innych efektów farmakologicznych niż oczekiwane zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkance limfatycznej.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny na małpach cynomolgus, które otrzymywały go w dawce 100 mg/kg (w dniach ciąży od 20 do 50). Badania te nie wykazały oznak toksycznego wpływu rytuksymabu na płód. Stwierdzono jednak zależne od dawki, farmakologiczne obniżenie liczebności limfocytów B w narządach limfoidalnych i w organizmach płodów, utrzymujące się po urodzeniu, z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia IgG u noworodków, których matki otrzymały lek. U tych zwierząt liczby limfocytów B wróciły do normy w ciągu 6 miesięcy od porodu, przy czym zaobserwowane zmiany nie zaburzały reakcji na immunizację.

Nie przeprowadzano standardowych testów w celu badania właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu.

Nie przeprowadzano specyficznych badań w celu określenia wpływu rytuksymabu na płodność. W ogólnych badaniach toksyczności u małp cynomolgus nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Cytrynian trójsodowy dwuwodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy rytuksymabem, a polichlorkiem winylu czy polietylenem, będących materiałami, z których wykonane są pojemniki lub zestawy do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata

Rozcieńczony produkt

Przygotowany do infuzji roztwór rytuksymabu zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie 12 godzin w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek i nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed działaniem światła słonecznego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, zawierające 500 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rituzena dostarczana jest w jałowych, wolnych od konserwantów, pozbawionych substancji pirogennych, przeznaczonych do jednorazowego użycia fiolkach.

Wymaganą objętość produktu leczniczego Rituzena należy pobrać z fiolki z zachowaniem zasad aseptyki i rozpuścić do obliczonego stężenia wynoszącego 1 do 4 mg/ml rytuksymabu w jałowym, pozbawionym pirogenów pojemniku do przetoczeń, w roztworze do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu lub w roztworze do wstrzykiwań 5 % D-glukozy w wodzie. W celu wymieszania roztworu, należy delikatnie obracać pojemnikiem, aby uniknąć spienienia zawartości. Należy zapewnić jałowość przygotowanego roztworu. Należy przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ produkt nie zawiera konserwantów przeciwdrobnoustrojowych, ani substancji bakteriostatycznych. Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera strąków i czy nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1206/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2017 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCABIOLOGICZNEJ SUBSTANCJICZYNNIEJ ORAZ
WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

CELLTRION Inc.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republika Korei

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Wskazania inne niż onkologiczne:

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć wszystkim lekarzom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać produkt leczniczy Rituzena, zestaw zawierający elementy wymienione poniżej:

Informacja o produkcie leczniczym

Informacja dla Lekarza

Informacja dla Pacjenta

Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta

Informacja dla Lekarza na temat produktu leczniczego Rituzena powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- potrzebę ścisłego nadzoru podczas podawania, z natychmiastowym dostępem do pełnego sprzętu do resuscytacji
- potrzebę sprawdzenia przed podaniem produktu leczniczego Rituzena stanu pacjenta pod względem zakażeń, immunosupresji, wcześniejszego oraz aktualnego leczenia wpływającego na układ immunologiczny, ostatnich oraz planowanych szczepień
- potrzebę monitorowania pacjentów pod względem zakażeń, szczególnie PML, w czasie leczenia produktem leczniczym Rituzena oraz po jego zakończeniu
- szczegółowe informacje dotyczące ryzyka wystąpienia PML, potrzeby zdiagnozowania PML na czas oraz podjęcia właściwych działań w celu zdiagnozowania PML
- potrzebę poinformowania pacjentów o ryzyku wystąpienia zakażeń i PML, włączając objawy, których powinni być świadomi, oraz potrzebę natychmiastowego poinformowania lekarza w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z tych objawów
- konieczność zaopatrzenia pacjenta przed każdym wlewem w Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta

Informacja dla Pacjenta na temat leku Rituzena powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- szczegółowe informacje dotyczące ryzyka wystąpienia zakażeń i PML
- informację o oznakach i objawach wystąpienia zakażeń, w szczególności PML i potrzebę natychmiastowego poinformowania lekarza w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z tych objawów
- znaczenie, jakie ma poinformowanie o tym partnera lub opiekuna
- informacje zawarte w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta

Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta otrzymującego lek Rituzena ze wskazań innych niż onkologiczne powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- konieczność noszenia zawsze ze sobą karty i okazywania jej wszystkim lekarzom prowadzącym leczenie
- ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zakażeń i PML, włączając objawy
- potrzebę skontaktowania się pacjentów z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów

Wskazania onkologiczne:

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć wszystkim lekarzom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać produkt leczniczy Rituzena, zestaw zawierający elementy wymienione poniżej:

Informacja o produkcie leczniczym

Informacja dla Lekarza

Informacja dla Lekarza na temat produktu leczniczego Rituzena powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- informację o tym, że produkt należy podawać wyłącznie dożylnie, aby uniknąć błędów związanych z drogą podania.

Treść Informacji dla Lekarza oraz Informacji dla Pacjenta przed dystrybucją należy ustalić z narodowymi władzami rejestracyjnymi, a Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta należy dołączyć jako część opakowania wewnętrznego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKSTUOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rituzena 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Rytuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 100 mg rytuksymabu

1 ml zawiera 10 mg rytuksymabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje Pomocnicze: sodu chlorek, cytrynian trójsodowy dwuwodny, polisorbát 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg / 10 ml

2 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed

światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1206/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

RC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rituzena 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Rytuksymab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rituzena 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Rytuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 500 mg rytuksymabu

1 ml zawiera 10 mg rytuksymabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje Pomocnicze: sodu chlorek, cytrynian trójsodowy dwuwodny, polisorb 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

500 mg / 50 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed

światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1206/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

RC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rituzena 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Rytuksymab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. INNE

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO LEK RITUZENA ZE WSKAZAŃ INNYCH NIŻ ONKOLOGICZNE

<u>Karta Ostrzegawcza dla pacjenta otrzymującego lek Rituzena ze wskazań innych niż onkologiczne</u> Dlaczego pacjent leczony lekiem Rituzena otrzymuje Kartę Ostrzegawczą? Lek Rituzena może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Karta Ostrzegawcza dla pacjenta zawiera ważne informacje: - o których pacjent powinien wiedzieć przed leczeniem lekiem - jakie są objawy wskazujące na wystąpienie zakażenia - co pacjent powinien zrobić w przypadku gdy podejrzewa u siebie wystąpienie zakażenia Karta Ostrzegawcza zawiera również nazwisko pacjenta i nazwisko lekarza prowadzącego i jego numer telefonu. Jak pacjent powinien postępować z otrzymaną Kartą Ostrzegawczą? - powinien mieć ją zawsze przy sobie – np. w portfelu czy portmonetce - Kartę należy pokazywać każdemu lekarzowi, w tym także lekarzowi stomatologowi lub pielęgniarce prowadzącym jakiekolwiek leczenie, nie tylko lekarzowi specjalście prowadzącemu leczenie lekiem Rituzena. Ponieważ działania niepożądane leku mogą wystąpić do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia to Kartę Ostrzegawczą należy nosić przy sobie przez okres do 2 lat od czasu przyjęcia ostatniej dawki leku Rituzena. Kiedy pacjent nie powinien otrzymać leku Rituzena? Pacjent nie powinien być leczony lekiem Rituzena, jeśli występuje u niego czynne zakażenie lub ma poważne problemy z układem odpornościowym.	Co dodatkowo pacjent powinien wiedzieć? Bardzo rzadko, lek Rituzena może powodować ciężkie zakażenie mózgu nazywane postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML), które może zakończyć się śmiercią. - Do objawów PML należą: - zaburzenia świadomości, utrata pamięci, kłopoty z myśleniem, - utrata równowagi lub zmiany w sposobie chodzenia czy mówienia - spadek siły lub osłabienie jednej połowy ciała - niewyraźne widzenie lub utrata wzroku Jeśli pojawi się jakikolwiek z tych, objawów należy natychmiast zgłosić to lekarzowi lub pielęgniarce. Należy także poinformować ich o otrzymywaniu leku Rituzena. Gdzie mogę uzyskać więcej informacji? W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z Ulotką dla Pacjenta. Informacje dotyczące leczenia i osoby lekarza prowadzącego Data podania ostatniej dawki: _____ Data podania pierwszej dawki leku: _____ Imię i nazwisko pacjenta: _____ Imię i nazwisko lekarza: _____ Numer telefonu lekarza: _____ Należy pamiętać, żeby podczas wizyty u lekarza mieć przy sobie listę wszystkich innych przyjmowanych leków. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących informacji zawartych w tej Karcie Ostrzegawczej należy o to zapytać lekarza lub pielęgniarkę.
--	--

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli przyjmuje się lub wcześniej przyjmowało leki wpływające na układ odpornościowy, w tym leki stosowane w chemioterapii.

Jakie są objawy wskazujące na wystąpienie zakażenia?

Należy zwrócić uwagę na następujące, objawy, mogące wskazywać na zakażenie:

- gorączka, uporczywy kaszel,
- utrata masy ciała
- ból bez urazu
- złe samopoczucie lub apatia

Jeśli pojawi się jakikolwiek z tych objawów wskazujących na wystąpienie zakażenia, należy natychmiast zgłosić to lekarzowi lub pielęgniarce. Należy także poinformować ich o otrzymywaniu leku Rituzena.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rituzena 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rytuksymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rituzena i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rituzena
3. Jak stosować lek Rituzena
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rituzena
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rituzena i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rituzena

Rituzena zawiera substancję czynną rytuksymab. Jest to białko zwane przeciwciałem monoklonalnym. Rytuksymab ma za zadanie wiązać się z białymi krwinkami zwanymi limfocytami B. Po związaniu się z powierzchnią takich komórek, rytuksymab powoduje ich śmierć.

W jakim celu stosuje się lek Rituzena

Lek Rituzena może być stosowany w leczeniu kilku różnych chorób u osób dorosłych. Lekarz może przepisać lek Rituzena w leczeniu:

a) Chłoniaków nieziaraniowych

Chłoniaki nieziaraniowe są chorobami tkanki limfatycznej (część układu odpornościowego), które oddziałują na limfocyty B.

Lek Rituzena może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, tzw. chemioterapeutykami.

b) Przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą postacią białaczek u osób dorosłych. PBL dotyczy limfocytów B, które powstają w szpiku kostnym i rozwijają się w węzłach chłonnych. Pacjenci z PBL mają zbyt dużo nieprawidłowych limfocytów, zgromadzonych głównie w szpiku i we krwi. Rozprzestrzenianie się tych nieprawidłowych limfocytów B jest przyczyną objawów, które mogą występować u pacjentów. Lek Rituzena w połączeniu z chemioterapią niszczy te komórki.

c) Ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń

Lek Rituzena jest stosowany do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (nazywanej dawniej ziarniniakowatością Wegenera) lub mikroskopowego zapalenia naczyń, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń to dwie postaci zapalenia naczyń krwionośnych, które dotyczą głównie płuc i nerek, lecz mogą się

rozwijać także w innych narządach. Z przyczyną powstawania tych schorzeń związane są limfocyty B.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rituzena

Kiedy nie stosować leku Rituzena

- jeśli pacjent ma uczulenie na rytuksymab lub inne, podobne białka, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie
- jeśli pacjent jest w stanie silnie obniżonej odporności
- jeśli pacjent choruje na ciężką niewydolność serca lub ciężką niekontrolowaną chorobę serca z jednoczesnym występowaniem ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń.

Nie należy przyjmować leku Rituzena, jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń. W razie wątpliwości przed przyjęciem leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:

- jeśli pacjent podejrzewa, że ma zapalenie wątroby lub przeżył zapalenie wątroby w przeszłości. W nielicznych przypadkach u pacjentów, którzy przeżyli zapalenie wątroby typu B, lek Rituzena może spowodować wystąpienie ponownego epizodu zapalenia wątroby, który w bardzo rzadkich przypadkach może być śmiertelny. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie zostaną dokładnie przebadani przez lekarza w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę serca (np. na dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub występowały u niego trudności w oddychaniu.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Może być konieczna szczególna opieka ze strony lekarza prowadzącego podczas leczenia lekiem Rituzena.

W przypadku leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń należy poinformować lekarza także

- o wszelkich istniejących zakażeniach, również tych o łagodnym przebiegu, takich jak przeziębienie. Komórki zabijane przez lek Rituzena pomagają w zwalczaniu zakażeń. Dlatego infekcje powinny być wyleczone przed przyjęciem leku Rituzena. Osoby często lub ciężko chorujące na zakażenia w przeszłości powinny poinformować o tym lekarza.
- jeżeli będzie konieczne jakiejkolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, również z powodu podróży do innego kraju. Niektóre szczepionki nie powinny być stosowane w tym samym czasie co Rituzena, a także w miesiącach po otrzymaniu leku Rituzena. Lekarz prowadzący sprawdzi czy pacjent powinien otrzymać jakąś szczepionkę przed leczeniem lekiem Rituzena.

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma zbyt wiele danych na temat leczenia lekiem Rituzena u dzieci i młodzieży; osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni zapytać lekarza, czy lek ten może być u nich stosowany.

Rituzena a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Lek Rituzena może wpływać na działanie innych leków. Inne leki mogą również wpływać na działanie leku Rituzena.

Należy koniecznie zwrócić się do lekarza, jeśli:

- pacjent przyjmuje leki na nadciśnienie tętnicze. Pacjent może zostać poproszony o nieprzyjmowanie tych leków 12 godzin przed podaniem leku Rituzena, ponieważ u niektórych osób podczas przyjmowania leku Rituzena może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego krwi
- pacjent kiedykolwiek przyjmował leki wpływające na układ odpornościowy – np. chemioterapię lub leki immunosupresyjne.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed zastosowaniem tego leku. Rituzena może przenikać przez łożysko i wpływać na nienarodzone dziecko.

Kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem Rituzena i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Lek Rituzena może przenikać do mleka kobiecego, w związku z czym nie należy karmić piersią niemowląt w trakcie leczenia lekiem Rituzena i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy leczenie lekiem Rituzena wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. Jak stosować lek Rituzena

Jak podawany jest lek Rituzena

Lek Rituzena jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę doświadczonych w stosowaniu tego leku. Pacjent będzie uważnie obserwowany podczas podawania leku na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Lek Rituzena jest zawsze podawany w kroplówce (wlew dożylny).

Leki podawane przed każdym podaniem leku Rituzena

Przed każdą infuzją pacjent otrzyma lek (tzw. premedykację) zapobiegające wystąpieniu potencjalnych reakcji na podanie leku Rituzena lub zmniejszające nasilenie tych reakcji.

Ile leku zostanie podane i jak często

a) Jeśli pacjent jest leczony na chłoniaki nieziarnicze

- W przypadku stosowania leku Rituzena pojedynczo
Wlewy leku podawane są w tygodniowych odstępach, przez 4 tygodnie. Możliwe jest powtórzenie cyklu leczenia lekiem Rituzena.
- W przypadku stosowania leku Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią
Lek Rituzena podawany jest tego samego dnia co chemioterapia. Zazwyczaj w odstępach co 3 tygodnie do 8 razy.

b) Jeśli pacjent jest leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową

W przypadku stosowania leku Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią, wlew leku Rituzena podawany jest co 28 dni do czasu podania 6 dawek. Chemioterapia powinna być podawana po wlewie leku Rituzena. Lekarz może zdecydować o jednoczesnym zastosowaniu dodatkowego leczenia.

c) Jeśli pacjent jest leczony na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń

Leczenie z zastosowaniem leku Rituzena obejmuje cztery oddzielne wlewy podawane w tygodniowych odstępach. Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku Rituzena zwykle podaje się kortykosteroidy drogą wstrzyknięcia. Lekarz w dowolnym momencie może rozpocząć doustne podawanie kortykosteroidów w celu leczenia schorzenia pacjenta.

W razie dodatkowych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne lub umiarkowane, lecz niektóre mogą być ciężkie i mogą powodować konieczność wdrożenia leczenia. W rzadkich przypadkach, niektóre z tych reakcji mogą prowadzić do zgonu.

Reakcja na wlew

W ciągu pierwszych 2 godzin podczas pierwszego wlewu mogą wystąpić gorączka, dreszcze, uczucie zimna. Rzadziej mogą wystąpić: ból w miejscu podania, pęcherzyki na skórze, świąd skóry, nudności, uczucie zmęczenia, bóle głowy, trudności w oddychaniu, obrzęk języka lub gardła, katar lub świąd błony śluzowej nosa, wymioty, uderzenia gorąca lub kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub niewielka liczba płytek krwi. U osób, u których przed leczeniem występowała choroba serca lub dławica piersiowa, może nastąpić nasilenie tych reakcji na infuzję. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, **należy natychmiast powiadomić osobę podającą wlew leku**, ponieważ może wystąpić konieczność spowolnienia szybkości wlewu lub jego przerwania. Może być konieczne wdrożenie dodatkowego leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub paracetamolem. Kiedy objawy ustąpią lub zmniejszy się ich nasilenie, wlew leku będzie kontynuowany. Istnieje zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji po drugim wlewie. Lekarz może zdecydować o zaprzestaniu leczenia produktem Rituzena z powodu wystąpienia ciężkich reakcji na wlew.

Zakażenia

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, na przykład:

- gorączki, kaszlu, bólu gardła, piekącego bólu podczas oddawania moczu, osłabienia lub ogólnego złego samopoczucia
- utraty pamięci, problemów z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utraty widzenia – te objawy mogą być spowodowane bardzo rzadkim, ciężkim zakażeniem mózgu, które może zakończyć się zgonem (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – PML).

U pacjentów podczas leczenia lekiem Rituzena może wystąpić zakażenie. Często są to przeziębienia, jednak może to być również zapalenie płuc lub zakażenie układu moczowego. Objawy te wymieniono w punkcie „Inne działania niepożądane”.

Reakcje skórne

Bardzo rzadkie mogą wystąpić poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, które mogą zagrażać życiu. Może wystąpić zaczerwienienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką. **Należy natychmiast zgłosić lekarzowi, jeśli wystąpi jakikolwiek z tych objawów.**

Inne działania niepożądane

a) **Jeśli pacjent jest leczony z powodu chłoniaków nieziarniczych lub przewlekłej białaczki limfocytowej**

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenia bakteryjne lub wirusowe, zapalenie oskrzeli
- zmniejszenie liczby białych krwinek czasem występujące z gorączką lub zmniejszenie liczby płytek krwi
- nudności
- łysienie skóry głowy, dreszcze, ból głowy
- osłabiona odporność – z powodu zmniejszenia ilości niektórych specyficznych białek (tzw.

immunoglobulin, IgG) we krwi, które pomagają uchronić się przed zakażeniem.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia krwi (posocznica), zapalenie płuc, pólpaśnic, przeziębienie, zakażenia oskrzeli, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej przyczynie, zapalenie zatok, wirusowe zapalenie wątroby typu B
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość),
- podwyższone stężenie cukru we krwi, zmniejszenie masy ciała, obrzęk twarzy i ciała, zwiększenie aktywności enzymu „dehydrogenaza mleczanowa (LDH)” we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, klucie, pieczenie, łaskotanie, niedoczulica
- uczucie pobudzenia, trudności z zasypianiem
- silne zaczerwienienie twarzy i innych obszarów skóry w konsekwencji rozszerzenia naczyń krwionośnych
- zawroty głowy, niepokój
- wzmożone wydzielanie łez, zaburzenia wydzielania i oczyszczania oka, zapalenie oka (spojówki)
- dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zaburzenia pracy serca (zawał mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca lub przyspieszone bicie serca)
- nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie tętnicze (spadek ciśnienia, zwłaszcza przy przyjmowaniu pionowej pozycji ciała)
- skurcz mięśni dróg oddechowych, co powoduje duszność (skurcz oskrzeli), zapalenie, podrażnienie płuc, gardła lub zatok, skrócenie oddechu, katar
- wymioty, biegunka, ból brzucha, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej, trudności w przełykaniu, zaparcia, niestrawność
- zaburzenia apetytu: zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu prowadzące do zmniejszenia masy ciała
- pokrzywka, wzmożona potliwość, poty nocne
- zaburzenia mięśniowe – wzmożone napięcie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból pleców i karku
- ogólne złe samopoczucie, niepokój, zmęczenie, dreszcze, objawy grypy
- niewydolność wielonarządowa.

Niezbyst częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- zaburzenia krzepnięcia, zmniejszenie wytwarzania czerwonych krwinek i zwiększenie rozpadu czerwonych krwinek (aplastyczna niedokrwistość hemolityczna), powiększone węzły chłonne
- pogorszenie nastroju i zmniejszenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności z codziennych aktywności, nerwowość
- zaburzenia smaku – zmiany smaku różnych produktów
- zaburzenia serca – spowolniony rytm pracy serca lub ból w klatce piersiowej (dławica)
- astma, niedotlenienie narządów
- obrzęk żołądka.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- przemijające zwiększenie ilości niektórych typów przeciwciał we krwi (tzw. immunoglobulin, IgM), zaburzenia chemiczne we krwi spowodowane niszczeniem komórek nowotworowych
- uszkodzenie nerwów rąk i nóg, paraliż twarzy
- niewydolność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych, w tym prowadzące do wystąpienia objawów skórnych
- niewydolność oddechowa
- uszkodzenie (perforacja) ściany jelita

- ciężkie zaburzenia skórne, powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia. Zaczerwienienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką
- niewydolność nerek
- ciężka utrata widzenia (objaw uszkodzenia nerwów czaszkowych).

Działania niepożądane o częstości nieznanej (działania występujące z nieznaną częstością):

- opóźnione zmniejszenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie liczby płytek krwi, spowodowane wlewem (odwracalne), które w rzadkich przypadkach może być śmiertelne
- utrata słuchu, utrata czynności innych zmysłów.

b) Jeśli pacjent jest leczony na ziarniniakowość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia takie jak: zakażenia w obrębie klatki piersiowej, zakażenia układu moczowego (ból przy oddawaniu moczu), przeziębienia i zakażenia wirusem opryszczki
- reakcje alergiczne, które występują najczęściej w czasie wlewu, lecz może do nich dojść również do 24 godzin po wlewie
- biegunka
- kaszel lub duszność
- krwawienie z nosa
- podwyższone ciśnienie tętnicze
- ból stawów lub pleców
- skurcze lub drżenie mięśni
- zawroty głowy
- drżenie (często drżenie dłoni)
- problemy ze snem (bezsenność)
- obrzęk dłoni lub kostek.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- niestrawność
- zaparcie
- wysypki skórne, w tym trądzik lub wypryski
- zaczerwienienie skóry
- niedrożność nosa
- napięcie lub ból mięśni
- ból mięśni lub dłoni bądź stóp
- mała liczba krwinek czerwonych (anemia)
- mała liczba płytek krwi
- zwiększenie stężenia potasu we krwi
- zmiany rytmu serca lub przyspieszenie akcji serca.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia. Zaczerwienienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką.
- nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Lek Rituzena może również spowodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych przeprowadzanych przez lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rituzena

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności umieszczonego na pudełku i fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Pojemnik należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rituzena

- Substancją czynną w preparacie Rituzena jest rytuksymab. Jedna fiolka zawiera 100 mg rytuksymabu. Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg rytuksymabu.
- Pozostałe składniki leku to sodu chlorek, cytrynian trójsodowy dwuwodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rituzena i co zawiera opakowanie

Lek Rituzena jest w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu, dostępnego w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych w szklanej fiolce. Opakowanie zawiera 2 fiolki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

oraz

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

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rituzena 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rytuksymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rituzena i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rituzena
3. Jak stosować lek Rituzena
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rituzena
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rituzena i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rituzena

Rituzena zawiera substancję czynną rytuksymab. Jest to białko zwane przeciwciałem monoklonalnym. Rytuksymab ma za zadanie wiązać się z białymi krwinkami zwanymi limfocytami B. Po związaniu się z powierzchnią takich komórek, rytuksymab powoduje ich śmierć.

W jakim celu stosuje się lek Rituzena

Lek Rituzena może być stosowany w leczeniu kilku różnych chorób u osób dorosłych. Lekarz może przepisać lek Rituzena w leczeniu:

a) Chłoniaków nieziarniczych

Chłoniaki nieziarnicze są chorobami tkanki limfatycznej (część układu odpornościowego), które oddziałują na limfocyty B.

Lek Rituzena może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, tzw. chemioterapeutykami.

b) Przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą postacią białaczek u osób dorosłych. PBL dotyczy limfocytów B, które powstają w szpiku kostnym i rozwijają się w węzłach chłonnych. Pacjenci z PBL mają zbyt dużo nieprawidłowych limfocytów, zgromadzonych głównie w szpiku i we krwi. Rozprzestrzenianie się tych nieprawidłowych limfocytów B jest przyczyną objawów, które mogą występować u pacjentów. Lek Rituzena w połączeniu z chemioterapią niszczy te komórki.

c) Ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń

Lek Rituzena jest stosowany do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (nazywanej

dawniej ziarniniakowatością Wegenera) lub mikroskopowego zapalenia naczyń, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń to dwie postaci zapalenia naczyń krwionośnych, które dotyczą głównie płuc i nerek, lecz mogą się rozwijać także w innych narządach. Z przyczyną powstawania tych schorzeń związane są limfocyty B.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rituzena

Kiedy nie stosować leku Rituzena

- jeśli pacjent ma uczulenie na rytuksymab lub inne, podobne białka, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie
- jeśli pacjent jest w stanie silnie obniżonej odporności
- jeśli pacjent choruje na ciężką niewydolność serca lub ciężką niekontrolowaną chorobę serca z jednoczesnym występowaniem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń.

Nie należy przyjmować leku Rituzena, jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń. W razie wątpliwości przed przyjęciem leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:

- jeśli pacjent podejrzewa, że ma zapalenie wątroby lub przeżył zapalenie wątroby w przeszłości. W nielicznych przypadkach u pacjentów, którzy przeżyli zapalenie wątroby typu B, lek Rituzena może spowodować wystąpienie ponownego epizodu zapalenia wątroby, który w bardzo rzadkich przypadkach może być śmiertelny. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie zostaną dokładnie przebadani przez lekarza w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę serca (np. na dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub występowały u niego trudności w oddychaniu.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Może być konieczna szczególna opieka ze strony lekarza prowadzącego podczas leczenia lekiem Rituzena.

W przypadku leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń należy poinformować lekarza także

- o wszelkich istniejących zakażeniach, również tych o łagodnym przebiegu, takich jak przeziębienie. Komórki zabijane przez lek Rituzena pomagają w zwalczaniu zakażeń. Dlatego infekcje powinny być wyleczone przed przyjęciem leku Rituzena. Osoby często lub ciężko chorujące na zakażenia w przeszłości powinny poinformować o tym lekarza.
- jeżeli będzie konieczne jakiejkolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, również z powodu podróży do innego kraju. Niektóre szczepionki nie powinny być stosowane w tym samym czasie co Rituzena, a także w miesiącach po otrzymaniu leku Rituzena. Lekarz prowadzący sprawdzi czy pacjent powinien otrzymać jakąś szczepionkę przed leczeniem lekiem Rituzena.

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma zbyt wiele danych na temat leczenia lekiem Rituzena u dzieci i młodzieży; osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni zapytać lekarza, czy lek ten może być u nich stosowany.

Rituzena a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy

to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Lek Rituzena może wpływać na działanie innych leków. Inne leki mogą również wpływać na działanie leku Rituzena.

Należy koniecznie zwrócić się do lekarza, jeśli:

- pacjent przyjmuje leki na nadciśnienie tętnicze. Pacjent może zostać poproszony o nieprzyjmowanie tych leków 12 godzin przed podaniem leku Rituzena, ponieważ u niektórych osób podczas przyjmowania leku Rituzena może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego krwi
- pacjent kiedykolwiek przyjmował leki wpływające na układ odpornościowy – np. chemioterapię lub leki immunosupresyjne.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku Rituzena należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed zastosowaniem tego leku. Rituzena może przenikać przez łożysko i wpływać na nienarodzone dziecko.

Kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem Rituzena i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Lek Rituzena może przenikać do mleka kobiecego, w związku z czym nie należy karmić piersią niemowląt w trakcie leczenia lekiem Rituzena i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy leczenie lekiem Rituzena wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. Jak stosować lek Rituzena

Jak podawany jest lek Rituzena

Lek Rituzena jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę doświadczonych w stosowaniu tego leku.

Pacjent będzie uważnie obserwowany podczas podawania leku na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Lek Rituzena jest zawsze podawany w kroplówce (wlew dożylny).

Leki podawane przed każdym podaniem leku Rituzena

Przed każdą infuzją pacjent otrzymuje leki (tzw. premedykację) zapobiegające wystąpieniu potencjalnych reakcji na podanie leku Rituzena lub zmniejszające nasilenie tych reakcji.

Ile leku zostanie podane i jak często

a) Jeśli pacjent jest leczony na chłoniaki nieziarnicze

- W przypadku stosowania leku Rituzena pojedynczo
Wlewy leku podawane są w tygodniowych odstępach, przez 4 tygodnie. Możliwe jest powtórzenie cyklu leczenia lekiem Rituzena.
- W przypadku stosowania leku Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią
Lek Rituzena podawany jest tego samego dnia co chemioterapia. Zazwyczaj w odstępach co 3 tygodnie do 8 razy.

b) Jeśli pacjent jest leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową

W przypadku stosowania leku Rituzena w skojarzeniu z chemioterapią, wlew leku Rituzena podawany jest co 28 dni do czasu podania 6 dawek. Chemioterapia powinna być podawana po wlewie leku Rituzena. Lekarz może zdecydować o jednoczesnym zastosowaniu dodatkowego leczenia.

c) Jeśli pacjent jest leczony na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń

Leczenie z zastosowaniem leku Rituzena obejmuje cztery oddzielne wlewy podawane

w tygodniowych odstępach. Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku Rituzena zwykle podaje się kortykosteroidy drogą wstrzyknięcia. Lekarz w dowolnym momencie może rozpocząć doustne podawanie kortykosteroidów w celu leczenia schorzenia pacjenta.

W razie dodatkowych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne lub umiarkowane, lecz niektóre mogą być ciężkie i mogą powodować konieczność wdrożenia leczenia. W rzadkich przypadkach, niektóre z tych reakcji mogą prowadzić do zgonu.

Reakcja na wlew

W ciągu pierwszych 2 godzin podczas pierwszego wlewu mogą wystąpić gorączka, dreszcze, uczucie zimna. Rzadziej mogą wystąpić: ból w miejscu podania, pęcherzyki na skórze, świąd skóry, nudności, uczucie zmęczenia, bóle głowy, trudności w oddychaniu, obrzęk języka lub gardła, katar lub świąd błony śluzowej nosa, wymioty, uderzenia gorąca lub kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub niewielka liczba płytek krwi. U osób, u których przed leczeniem występowała choroba serca lub dławica piersiowa, może nastąpić nasilenie tych reakcji na infuzję. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, **należy natychmiast powiadomić osobę podającą wlew leku**, ponieważ może wystąpić konieczność spowolnienia szybkości wlewu lub jego przerwania. Może być konieczne wdrożenie dodatkowego leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub paracetamolem. Kiedy objawy ustąpią lub zmniejszy się ich nasilenie, wlew leku będzie kontynuowany. Istnieje zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji po drugim wlewie. Lekarz może zdecydować o zaprzestaniu leczenia produktem Rituzena z powodu wystąpienia ciężkich reakcji na wlew.

Zakażenia

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, na przykład:

- gorączki, kaszlu, bólu gardła, piekącego bólu podczas oddawania moczu, osłabienia lub ogólnego złego samopoczucia
- utraty pamięci, problemów z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utraty widzenia – te objawy mogą być spowodowane bardzo rzadkim, ciężkim zakażeniem mózgu, które może zakończyć się zgonem (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – PML).

U pacjentów podczas leczenia lekiem Rituzena może wystąpić zakażenie. Często są to przeziębienia, jednak może to być również zapalenie płuc lub zakażenie układu moczowego. Objawy te wymieniono w punkcie „Inne działania niepożądane”.

Reakcje skórne

Bardzo rzadko mogą wystąpić poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, które mogą zagrażać życiu. Może wystąpić zaczerwienienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką. **Należy natychmiast zgłosić lekarzowi, jeśli wystąpi jakikolwiek z tych objawów.**

Inne działania niepożądane

a) Jeśli pacjent jest leczony z powodu chłoniaków nieziarniczych lub przewlekłej białaczki limfocytowej

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenia bakteryjne lub wirusowe, zapalenie oskrzeli
- zmniejszenie liczby białych krwinek czasem występujące z gorączką lub zmniejszenie liczby płytek krwi

- nudności
- łysienie skóry głowy, dreszcze, ból głowy
- osłabiona odporność – z powodu zmniejszenia ilości niektórych specyficznych białek (tzw. immunoglobulin, IgG) we krwi, które pomagają uchronić się przed zakażeniem.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia krwi (posocznica), zapalenie płuc, półpasiec, przeziębienie, zakażenia oskrzeli, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym przyczynie, zapalenie zatok, wirusowe zapalenie wątroby typu B
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość),
- podwyższone stężenie cukru we krwi, zmniejszenie masy ciała, obrzęk twarzy i ciała, zwiększenie aktywności enzymu „dehydrogenaza mleczanowa (LDH)” we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, klucie, pieczenie, łaskotanie, niedoczulica
- uczucie pobudzenia, trudności z zasypianiem
- silne zaczerwienienie twarzy i innych obszarów skóry w konsekwencji rozszerzenia naczyń krwionośnych
- zawroty głowy, niepokój
- wzmożone wydzielanie łez, zaburzenia wydzielania i oczyszczania oka, zapalenie oka (spojówki)
- dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zaburzenia pracy serca (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca lub przyspieszone bicie serca)
- nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie tętnicze (spadek ciśnienia, zwłaszcza przy przyjmowaniu pionowej pozycji ciała)
- skurcz mięśni dróg oddechowych, co powoduje rzęzenie (skurcz oskrzeli), zapalenie, podrażnienie płuc, gardła lub zatok, skrócenie oddechu, katar
- wymioty, biegunka, ból brzucha, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej, trudności w przełykaniu, zaparcia, niestrawność
- zaburzenia apetytu: zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu prowadzące do zmniejszenia masy ciała
- pokrzywka, wzmożona potliwość, poty nocne
- zaburzenia mięśniowe – wzmożone napięcie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból pleców i karku
- ogólne złe samopoczucie, niepokój, zmęczenie, dreszcze, objawy grypy
- niewydolność wielonarządowa.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- zaburzenia krzepnięcia, zmniejszenie wytwarzania czerwonych krwinek i zwiększenie rozpadu czerwonych krwinek (aplastyczna niedokrwistość hemolityczna), powiększone węzły chłonne
- pogorszenie nastroju i zmniejszenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności z codziennych aktywności, nerwowość
- zaburzenia smaku – zmiany smaku różnych produktów
- zaburzenia serca – spowolniony rytm pracy serca lub ból w klatce piersiowej (dławica)
- astma, niedotlenienie narządów
- obrzęk żołądka.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- przemijające zwiększenie ilości niektórych typów przeciwciał we krwi (tzw. immunoglobulin, IgM), zaburzenia chemiczne we krwi spowodowane niszczeniem komórek nowotworowych
- uszkodzenie nerwów rąk i nóg, paraliż twarzy
- niewydolność serca

- zapalenie naczyń krwionośnych, w tym prowadzące do wystąpienia objawów skórnych
- niewydolność oddechowa
- uszkodzenie (perforacja) ściany jelita
- ciężkie zaburzenia skórne, powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia. Zaczernienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką
- niewydolność nerek
- ciężka utrata widzenia (objaw uszkodzenia nerwów czaszkowych).

Działania niepożądane o częstości nieznanej (działania występujące z nieznaną częstością):

- opóźnione zmniejszenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie liczby płytek krwi, spowodowane wlewem (odwracalne), które w rzadkich przypadkach może być śmiertelne
- utrata słuchu, utrata czynności innych zmysłów.

b) Jeśli pacjent jest leczony na ziarniniakowość z zapaleniem naczyń lub mł roskopowe zapalenie naczyń

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia takie jak: zakażenia w obrębie klatki piersiowej, zakażenia układu moczowego (ból przy oddawaniu moczu), przeziębienia i zakażenia wirusem opryszczki
- reakcje alergiczne, które występują najczęściej w czasie wlewu, lecz może do nich dojść również do 24 godzin po wlewie
- biegunka
- kaszel lub duszność
- krwawienie z nosa
- podwyższone ciśnienie tętnicze
- ból stawów lub pleców
- skurcze lub drżenie mięśni
- zawroty głowy
- drżenie (często drżenie dłoni)
- problemy ze snem (bezsenność)
- obrzęk dłoni lub kostek

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- niestrawność
- zaparcie
- wysypki skórne, w tym trądzik lub wypryski
- zaczernienie skóry
- niedrożność nosa
- napięcie lub ból mięśni
- ból mięśni lub dłoni bądź stóp
- mała liczba krwinek czerwonych (anemia)
- mała liczba płytek krwi
- zwiększenie stężenia potasu we krwi
- zmiany rytmu serca lub przyspieszenie akcji serca.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia. Zaczernienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką.
- nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Lek Rituzena może również spowodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych przeprowadzanych przez lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rituzena

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności umieszczonego na pudełku i fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Pojemnik należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rituzena

- Substancją czynną w preparacie Rituzena jest rytuksymab. Jedna fiolka zawiera 500 mg rytuksymabu. Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg rytuksymabu.
- Pozostałe składniki leku to sodu chlorek, cytrynian trójsodowy dwuwodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rituzena i co zawiera opakowanie

Lek Rituzena jest w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu, dostępnego w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych w szklanej fiolce. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Biotech Services International Ltd.
Biotech House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Wielka Brytania

oraz

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

Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 0990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu