

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rituzena 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține rituximab 100 mg.

Fiecare ml de concentrat conține rituximab 10 mg.

Rituximab este un anticorp monoclonal chimeric uman/șoarece, produs prin inginerie genetică ce reprezintă o imunoglobulină glicozilată, cu regiuni constante de IgG1 uman și cu secvențe regionale variabile de lanțuri murine ușoare și grele. Anticorpul este produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și schimb de ioni, incluzând procedee specifice de inactivare virală și îndepărtare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rituzena este utilizat la adulți pentru următoarele indicații:

Limfom non-Hodgkin (LNH)

Rituzena este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular stadiul III-IV, netratați anterior, în asociere cu chimioterapie.

Monoterapie cu TruximaRituzena este indicată pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular stadiul III-IV, chimioresistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie.

Rituzena este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în asociere cu chimioterapie CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon).

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

Rituzena în asociere cu chimioterapie este indicat pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și cea cu recăderi/refractară. Sunt disponibile numai date limitate de eficacitate și siguranță pentru pacienții tratați anterior cu anticorpi monoclonali inclusiv Rituzena sau pacienții refractari la tratament anterior cu Rituzena plus chimioterapie.

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică

Rituzena, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este indicat pentru inducerea remisiunii la pacienții adulți cu granulomatoză cu poliangită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangită microscopică (MPA).

4.2 Doze și mod de administrare

Rituzena trebuie administrat sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății și într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare (vezi pct. 4.4).

Premedicația constând dintr-un antipiretic și un antihistaminic, de exemplu paracetamol și difenhidramină, trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei perfuzii de Rituzena.

La pacienții cu limfomul non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică, premedicația cu glucocorticoizi trebuie luată în considerare dacă Rituzena nu este administrat în asociere cu chimioterapie care conține glucocorticoizi.

La pacienții cu granulomatoză cu poliangită (Wegener) sau poliangită microscopică (MPA), înainte de administrarea primei perfuzii de Rituzena se recomandă tratament cu metilprednisolon administrat intravenos timp de 1 până la 3 zile în doză de 1000 mg pe zi (ultima doză de metilprednisolon poate fi administrată în aceeași zi cu prima perfuzie de Rituzena). Acest tratament trebuie continuat cu prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (fără a depăși 80 mg/zi și scăzut treptat cât mai rapid posibil pe baza necesității clinice), în timpul și după tratamentul cu Rituzena.

Doze

Limfom non-Hodgkin

Limfom folicular non-Hodgkin

Terapie asociată

Doza recomandată de Rituzena în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul de inducție la pacienții netratați anterior sau pacienți cu limfom folicular refractar/recidivat este: 375 mg/m² suprafață corporală pe ciclu, pentru 8 cicluri.

Rituzena trebuie administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie, după administrarea intravenoasă a componentei glucocorticoide a chimioterapiei, dacă este cazul.

Monoterapie

- Limfom folicular refractar/recidivat

Doza recomandată de Rituzena în monoterapie utilizat ca tratament de inducție pentru pacienții adulți cu limfom folicular stadiul III–IV, chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni.

Pentru repetarea tratamentului cu Rituzena în monoterapie pentru pacienții care au răspuns la tratamentul anterior cu Rituzena în monoterapie pentru limfomul folicular refractar/recidivat, doza recomandată este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni (vezi pct. 5.1).

Limfom non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B

Rituzena trebuie utilizat în asociere cu chimioterapia CHOP. Doza recomandată este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie pentru 8 cicluri, după

administrarea perfuziei intravenoase a componentei glucocorticoide a CHOP. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Rituzena în asociere cu alte tipuri de chimioterapie în limfomul non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de Rituzena. Atunci când Rituzena se administrează în asociere cu chimioterapie, trebuie aplicată schema standard de reduceri a dozei pentru medicamentele chimioterapice.

Leucemie limfocitară cronică

Pentru reducerea riscului sindromului de liză tumorală la pacienții cu LLC, este recomandată profilaxia cu hidratare corespunzătoare și administrarea de uricostatice începând cu 48 de ore înainte de inițierea tratamentului. Pentru pacienții cu LLC, având numărul de limfocite $> 25 \times 10^9/l$, este recomandat să se administreze 100 mg prednison/prednisolon intravenos puțin înaintea perfuziei cu Rituzena pentru a scădea rata și severitatea reacțiilor acute datorate perfuziei și/sau sindromului de eliberare de citokine.

Doza recomandată de Rituzena în asociere cu chimioterapie pentru pacienți tratați anterior și cei cu recăderi/refractari la tratament este de 375 mg/m^2 suprafață corporală administrată în ziua 0 a primului ciclu de tratament urmată de o doză de 500 mg/m^2 suprafață corporală administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior, pentru 6 cicluri în total. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia cu Rituzena.

Granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică

Pacienții tratați cu Rituzena trebuie să primească cardul de monitorizare al pacientului la fiecare perfuzie.

Doza recomandată de Rituzena pentru inducerea tratamentului de remisiune a granulomatozei cu poliangeită și al poliangitei microscopice este de 375 mg/m^2 suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni (în total patru perfuzii).

La pacienții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică se recomandă profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PCP) în timpul și după tratamentul cu Rituzena, după cum este cazul.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vârsta > 65 ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rituzena la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Soluția preparată de Rituzena trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o linie venoasă specifică. Nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Pacienții vor fi monitorizați cu atenție pentru a se depista instalarea sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4). În cazul pacienților care prezintă manifestări ale unor reacții severe, în special dispnee severă, bronhospasm sau hipoxie, perfuzia trebuie întreruptă imediat. Pacienții cu limfom non-Hodgkin trebuie apoi evaluați pentru depistarea dovezilor de sindrom de liză tumorală, incluzând teste de laborator adecvate și radiografii toracice pentru a se verifica existența unei infiltrații pulmonare. În cazul tuturor pacienților, perfuzia nu va fi reluată până la remisiunea completă a tuturor simptomelor și

normalizarea valorilor testelor de laborator și rezultatelor radiografiei. În această etapă, perfuzia poate fi reluată cu cel mult jumătate din viteza anterioară. În cazul în care se manifestă aceleași reacții adverse grave, se va lua în considerare întreruperea tratamentului, pe baza evaluării individuale.

Reacții cauzate de perfuzie (IRR) ușoare și moderate (pct. 4.8) răspund, în general, la reducerea vitezei de perfuzie. Viteza de perfuzie poate fi crescută după ameliorarea simptomelor.

Prima perfuzie

Viteza de perfuzie inițială recomandată este de 50 mg/oră; după primele 30 minute, aceasta poate fi crescută treptat cu câte 50 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Perfuziile ulterioare

Toate indicațiile

Dozele ulterioare de Rituzena pot fi perfuzate inițial cu o viteză de 100 mg/oră și crescută apoi cu câte 100 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

4.3 Contraindicații

Contraindicații pentru utilizarea în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Contraindicații pentru utilizarea în poliartrita reumatoidă, granulomatoza cu poliangită și poliangita microscopică

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Insuficiență cardiacă severă (clasa IV New York Heart Association) sau boală cardiacă necontrolată, severă (vezi pct. 4.4 pentru informații privind alte boli cardiovasculare).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate (sau menționate) în mod clar în fișa pacientului.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Toți pacienții tratați cu rituximab pentru poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică trebuie să primească un card de atenționare al pacientului la fiecare perfuzie. Cardul de atenționare conține informații importante de siguranță pentru pacienți privind riscul potențial crescut de infecții, inclusiv LMP.

Au fost raportate cazuri foarte rare de LMP letală ca urmare a utilizării rituximabului. Pacienții trebuie

să fie monitorizați la intervale regulate pentru orice simptom neurologic nou sau agravat sau semne care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă este suspectată o LMP, doza ulterioară nu trebuie administrată până când LMP este exclusă. Medicul trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele sunt sugestive pentru disfuncția neurologică și dacă sunt, trebuie văzut dacă aceste simptome sunt posibil sugestive pentru LMP. Efectuarea unui consult de către un neurolog trebuie considerată ca fiind indicată clinic.

Dacă există orice îndoială, trebuie luate în considerare noi evaluări, inclusiv investigare RMN preferabil cu contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN-ul virusului JC și evaluări neurologice repetate.

Medicul trebuie să fie atent în special la simptomele sugestive pentru LMP pe care pacientul ar putea să nu le observe (de exemplu simptome cognitive, neurologice sau psihice). Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își informeze despre tratamentul lor partenerii sau persoanele care îi îngrijesc întrucât aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

Dacă un pacient manifestă LMP, tratamentul cu rituximab trebuie întrerupt permanent.

După reechilibrarea imunitară la pacienții imunocompromiși cu LMP, a fost observată o stabilizare sau îmbunătățirea stării pacienților. Rămâne necunoscut dacă descoperirea precoce a LMP sau suspendarea terapiei cu rituximab poate duce la stabilizare similară sau rezultat îmbunătățit.

Limfom non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică

Reacții cauzate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu apariția de reacții legate de administrare/perfuzie care pot fi legate de eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Este posibil ca sindromul de eliberare de citokine să nu poată fi deosebit din punct de vedere clinic de reacțiile de hipersensibilitate acută.

Acest grup de reacții care include sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală și reacții anafilactice și de hipersensibilitate, este descris mai jos.

În perioada ulterioară punerii pe piață a formei farmaceutice cu administrare intravenoasă a rituximabului, au fost raportate reacții severe legate de perfuzie cu evoluție letală, cu un interval de debut variind de la 30 minute la 2 ore de la începerea primei perfuzii de rituximab administrat intravenos. Ele au fost caracterizate de evenimente pulmonare și în unele cazuri, au inclus liză tumorală rapidă și caracteristici ale sindromului de liză tumorală, la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, hipotensiune arterială, urticarie, angioedem și alte simptome (vezi pct. 4.8).

Sindromul sever de eliberare de citokine se caracterizează prin dispnee marcată, adesea însoțită de bronhospasm și hipoxie la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, urticarie și angioedem. Acest sindrom poate fi asociat cu unele caracteristici ale sindromului de liză tumorală ca de exemplu hiperuricemie, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, insuficiență renală acută, creșterea lactat dehidrogenazei (LDH) și poate fi asociat cu insuficiență respiratorie acută și deces. Insuficiența respiratorie acută poate fi însoțită de evenimente precum infiltrația interstițială pulmonară sau edem, vizibile la radiografia toracică. Acest sindrom se manifestă adesea în interval de una sau două ore de la începerea primei perfuzii. Pacienții cu insuficiență respiratorie în antecedente sau cei cu infiltrație tumorală pulmonară pot prezenta un risc crescut și trebuie tratați cu o atenție deosebită. În cazul pacienților care dezvoltă un sindrom sever de eliberare de citokine, se va întrerupe imediat perfuzia (vezi pct. 4.2) și se va administra un tratament simptomatic intensiv. Dat fiind faptul că ameliorarea inițială a simptomelor clinice poate fi urmată de o deteriorare, pacienții trebuie atent monitorizați până când sindromul de liză tumorală și infiltrația pulmonară se vor stabili sau vor dispărea. Tratamentul ulterior al pacienților după remisiunea completă a semnelor și simptomelor a avut rareori ca rezultat repetarea sindromului sever de eliberare de citokine.

Pacienții cu o încărcătură tumorală mare sau cu un număr mare de celule maligne circulante ($\geq 25 \times 10^9/l$), cum sunt pacienții cu LLC, care în mod special prezintă un risc mai mare de

manifestare a unui sindrom sever de eliberare de citokine, trebuie să fie tratați numai cu maximă prudență. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați foarte atent pe tot parcursul primei perfuzii. La acești pacienți se va avea în vedere utilizarea unei viteze reduse a perfuziei la prima administrare sau o împărțire a dozei pe durata a două zile în timpul primului ciclu și pentru orice cicluri ulterioare dacă numărul de limfocite este încă $> 25 \times 10^9/l$.

La 77 % dintre pacienții tratați cu rituximab au fost observate reacții adverse legate de administrarea perfuziei de toate tipurile (inclusiv sindromul de eliberare de citokine însoțit de hipotensiune arterială și bronhospasm la 10 % dintre pacienți) vezi pct. 4.8. Aceste simptome sunt în general reversibile ca urmare a întreruperii perfuziei cu rituximab și administrării unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional, a oxigenului, a unei soluții saline administrate intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pentru reacțiile severe se vor consulta datele de mai sus referitoare la sindromul de eliberare de citokine.

Au fost raportate reacții anafilactice și alte reacții de hipersensibilitate, ca urmare a administrării intravenoase de proteine. Spre deosebire de sindromul de eliberare de citokine, reacțiile de hipersensibilitate apar, de obicei, la câteva minute de la debutul perfuziei. Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să se afle la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul apariției unei reacții alergice în timpul administrării rituximab. Manifestările clinice ale anafilaxiei pot fi similare celor ale sindromului de eliberare de citokine (descrie mai sus). Reacțiile atribuite hipersensibilității au fost constatate mai rar decât cele atribuite eliberării de citokine.

Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă.

Întrucât în decursul administrării rituximab poate să apară hipotensiune arterială, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de începerea administrării medicamentului.

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu rituximab au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace și/sau chimioterapie cardiotoxică trebuie atent monitorizați.

Toxicitate hematologică

Deși rituximab în monoterapie nu are potențial mielosupresiv, se va acorda o atenție deosebită atunci când se preconizează administrarea tratamentului unor pacienți la care numărul neutrofilelor este $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, întrucât experiența clinică referitoare la această categorie de pacienți este limitată. Rituximabul a fost utilizat pentru tratamentul a 21 pacienți care au fost supuși transplantului autolog de măduvă osoasă și la alte grupuri de risc cu funcție medulară presupus redusă, fără a se constata mielotoxicitate.

În timpul terapiei cu rituximab trebuie să se monitorizeze regulat hemograma completă, inclusiv verificarea numărului neutrofilelor și trombocitelor.

Infecții

În timpul tratamentului cu rituximab se pot produce infecții serioase, inclusiv letale (vezi pct. 4.8).

Rituximab nu trebuie administrat la pacienții cu o infecție activă, severă (de exemplu tuberculoză, sepsis și infecții oportuniste, vezi pct. 4.3).

Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu rituximab la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispute ulterior pacienții la infecții grave (vezi pct. 4.8).

La subiecții aflați în tratament cu rituximab, s-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv hepatită fulminantă finalizată cu deces. Totodată, majoritatea subiecților erau expuși și la chimioterapie citotoxică. Informații limitate provenite dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți cu

LLC refractară/cu recăderi sugerează că tratamentul cu rituximab poate avea drept efect și înrăutățirea rezultatului infecțiilor primare cu virusul hepatitei B. Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul rituximab, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul rituximab. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în timpul utilizării după punerea pe piață a rituximabului în LNH și LLC (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților au primit rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu rituximab nu a fost studiată pentru pacienții cu LNH și LLC, de aceea vaccinurile virale vii nu sunt recomandate. Pacienții tratați cu rituximab pot primi vaccinuri inactivate. Totuși, cu vaccinurile inactivate, ratele de răspuns pot fi scăzute. Într-un studiu nerandomizat, pacienții cu LNH cu grad scăzut cu recidivă care au primit rituximab în monoterapie când au fost comparați cu grupurile de control cu voluntari sănătoși netratați, au avut o rată de răspuns mai scăzută la vaccinarea rapel antitetanic (16 % vs. 81 %) și la neoantigenul Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 76 % la o determinare de 2 ori mai mare a titrului de anticorpi). Pentru pacienții cu LLC sunt presupuse rezultate similare luând în considerare asemănările dintre cele două afecțiuni, dar aceasta nu a fost investigată în studii clinice.

Media titrurilor de anticorpi împotriva unui grup de antigeni (Streptococcus pneumoniae, virus gripal A, parotidită epidemică, rubeolă, varicelă) înainte de tratament s-a menținut pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după tratamentul cu rituximab.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea rituximab, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică

Populația cu poliartrită reumatoidă care nu a fost tratată cu metotrexat (MTX)

La pacienții care nu au fost tratați cu MTX nu este recomandată administrarea de rituximab deoarece nu a fost stabilită o relație beneficiu-risc favorabilă.

Reacții cauzate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacții cauzate de perfuzie (IRR), ce pot fi asociate cu eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Premedicația constând dintr-un medicament analgetic/antipiretic și un medicament antihistaminic trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei perfuzii de rituximab. În poliartrita reumatoidă, premedicația cu glucocorticoizi trebuie, de asemenea, administrată înaintea fiecărei perfuzii de rituximab pentru a reduce frecvența și severitatea IRR (vezi pct. 4.2 și 4.8).

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate la pacienți cu poliartrită reumatoidă, IRR severe, finalizate cu deces. În poliartrita reumatoidă, majoritatea evenimentelor cauzate de perfuzie raportate în studiile clinice au fost de severitate ușoară până la moderată. Cele mai frecvente simptome au fost reacțiile alergice cum ar fi cefalee, prurit, iritație faringiană, hiperemie facială, erupție cutanată, urticarie, hipertensiune arterială și pirexie. În general, proporția pacienților care au prezentat orice reacție determinată de perfuzie a fost mai mare după prima perfuzie decât după următoarea perfuzie a oricărei serii de tratament. Incidența IRR a scăzut cu următoarele serii de tratament (vezi pct. 4.8). Reacțiile raportate au fost, de obicei, reversibile la reducerea vitezei de perfuzare sau a întreruperii

perfuziei de rituximab și administrarea unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional, a oxigenului, a unei soluții saline administrată intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare trebuie atent monitorizați. În funcție de severitatea IRR și de măsurile ce trebuie luate, tratamentul cu rituximab trebuie întrerupt temporar sau permanent. În cele mai multe cazuri, perfuzia poate fi reluată cu o viteză redusă cu 50 % (de exemplu, de la 100 mg/oră la 50 mg/oră), după remiterea completă a simptomelor.

Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să fie la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul unor asemenea manifestări, în timpul administrării rituximab.

Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării rituximab la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată (NYHA, clasa III) sau boală cardiovasculară necontrolată, severă. La pacienții tratați cu rituximab s-a observat că afecțiunile cardiace ischemice preexistente devin simptomatice, cum ar fi angina pectorală și, de asemenea, s-au observat fibrilație atrială și flutter. Ca urmare, la pacienții cu antecedente cardiace cunoscute și la cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare, riscul complicațiilor cardiovasculare ca urmare a reacțiilor cauzate de perfuzie trebuie luat în considerare înaintea inițierii tratamentului cu rituximab și pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul administrării. Deoarece hipotensiunea arterială poate să apară în timpul perfuziei cu rituximab, trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului antihipertensiv cu 12 ore înaintea perfuziei cu rituximab.

IRR la pacienții cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică au fost similare cu cele observate în studiile clinice la pacienții cu poliartrită reumatoidă (vezi pct. 4.8).

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu rituximab au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace trebuie atent monitorizați (vezi Reacții cauzate de perfuzie, de mai sus).

Infecții

Pe baza mecanismului de acțiune al rituximab și cunoscând faptul că celulele B joacă un rol important în menținerea unui răspuns imun normal, pacienții prezintă un risc crescut de infecții după tratamentul cu rituximab (vezi pct. 5.1). În timpul tratamentului cu rituximab pot apărea infecții grave, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). Rituximab nu se administrează la pacienții cu infecții severe, active (de exemplu tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis, vezi pct. 4.3) sau la pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, în cazurile în care valorile CD4 sau CD8 sunt foarte scăzute). Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu rituximab la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispute ulterior pacienții la infecții grave, de exemplu, hipogamaglobulinemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă determinarea valorilor imunoglobulinelor înaintea inițierii tratamentului cu rituximab.

Pacienții care raportează semne și simptome de infecție după terapia cu rituximab trebuie evaluați cu promptitudine și tratați corespunzător. Înaintea administrării unei cure ulterioare de rituximab, pacienții trebuie reevaluați pentru identificarea oricărui risc potențial de infecții.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) letală ca urmare a utilizării rituximabului pentru tratamentul poliartritei reumatoide și afecțiunilor autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Infecții cu hepatita B

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li se administrează rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, incluzând cazuri cu rezultat letal.

Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul rituximab, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul rituximab. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Neutropenie cu debut întârziat

Înainte de fiecare serie de tratament cu rituximab, în mod regulat până la 6 luni după întreruperea tratamentului și la apariția semnelor sau simptomelor de infecție, trebuie măsurate valorile neutrofilelor din sânge (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea rituximab, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Imunizare

Înainte de tratamentul cu rituximab, medicii trebuie să reevalueze statusul vaccinării pacienților și să urmeze ghidurile curente de imunizare. Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de prima administrare de rituximab.

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu rituximab nu a fost studiată. De aceea, vaccinarea cu vaccinuri virale vii atenuate nu este recomandată în timpul terapiei cu rituximab sau în timpul depleției de celule B periferice.

Pacienții tratați cu rituximab pot primi vaccinuri inactivate. Totuși, ratele de răspuns cu vaccinuri inactivate pot fi scăzute. Într-un studiu clinic randomizat, pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab și metotrexat au avut rate de răspuns comparabile la rapelul antitetanic (39 % vs. 42 %), rate scăzute la vaccinul pneumococic polizaharidic (41 % vs. 82 % la cel puțin 2 serotipuri de anticorpi pneumococici) și neoantigenul KLH (47 % vs. 93 %), administrate la 6 luni după tratamentul cu rituximab, comparativ cu pacienții care au primit numai metotrexat. Dacă sunt necesare vaccinuri inactivate în timpul terapiei cu rituximab, acestea trebuie finalizate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea următoarei cure de rituximab.

În experiența globală de tratament repetat cu rituximab pe durata unui an în poliartrita reumatoidă, proporțiile de pacienți cu titruri pozitive de anticorpi împotriva *S. pneumoniae*, gripei, ruzeolei, varicelei și anatoxinei tetanice au fost în general similare cu proporțiile la momentul inițial.

Utilizarea concomitentă/secvențială a altor DMARD în poliartrita reumatoidă

Utilizarea concomitentă de rituximab și medicații antireumatice, altele decât cele specificate în indicațiile și dozele pentru poliartrita reumatoidă, nu este recomandată.

Nu există date suficiente din studiile clinice pentru o evaluare completă a siguranței utilizării secvențiale a altor DMARD (inclusiv inhibitori TNF) după terapia cu rituximab (vezi pct. 4.5). Datele disponibile indică faptul că rata infecțiilor relevante clinic este neschimbată când aceste terapii sunt utilizate la pacienții tratați anterior cu rituximab, totuși pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor de infecție, dacă se administrează agenți biologici și/sau DMARD după terapia cu rituximab.

Malignitate

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu rituximab în poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.8), datele actuale nu par să sugereze un risc crescut de malignitate. Cu toate acestea, în acest moment nu poate fi exclus riscul dezvoltării tumorilor solide.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În prezent, există date limitate referitoare la posibile interacțiuni medicamentoase ale rituximab.

La pacienții cu LLC, administrarea concomitentă cu rituximab nu pare a avea efect asupra farmacocineticii fludarabinei sau ciclofosfamidei. În plus, nu a existat niciun efect aparent al fludarabinei și ciclofosfamidei asupra farmacocineticii rituximabului.

Administrarea concomitentă cu metotrexat nu are efect asupra farmacocineticii rituximabului la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Pacienții cu titruri de anticorpi umani anti-șoarece sau anticorpi umani anti-chimerici (HAMA/HACA) pot dezvolta reacții alergice sau de hipersensibilitate atunci când li se administrează alți anticorpi monoclonali pentru diagnostic sau tratament.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, 283 pacienți au primit ulterior terapie cu un DMARD biologic după terapia cu rituximab. La acești pacienți rata infecțiilor clinic relevante în timpul terapiei cu rituximab a fost de 6,01 din 100 pacienți pe an, comparativ cu 4,97 din 100 pacienți pe an după terapia cu un DMARD biologic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Datorită timpului mare de retenție a rituximabului la pacienții cu depleție a celulelor B, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 12 luni după tratamentul cu rituximab.

Sarcina

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează bariera feto-placentară. Numărul de celule B la nou-născuții umani, după expunerea maternă la rituximab, nu a fost analizat în studiile clinice. Deși nu există date adecvate și bine controlate din studii la femei gravide, totuși, au fost raportate depleție tranzitorie a celulelor B și limfocitopenie la unii sugari ai căror mame au fost expuse la rituximab în timpul sarcinii. Efecte similare au fost observate în studiile la animale (vezi pct. 5.3). Din aceste motive, rituximab nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiile posibile justifică riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rituximab este excretat în laptele matern. Totuși, dat fiind faptul că IgG matern se excretă în lapte și rituximab a fost detectat în laptele maimuțelor care alăptează, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu rituximab și timp de 12 luni după încheierea tratamentului cu rituximab.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au relevat efecte negative ale rituximabului asupra organelor de reproducere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele rituximab asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deși activitatea farmacologică și reacțiile adverse constatate până în prezent sugerează faptul că rituximabul nu ar avea vreo influență sau ar avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță (limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică)

Profilul general de siguranță pentru rituximab în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică se bazează pe datele pacienților din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. Acești pacienți au fost tratați fie cu rituximab în monoterapie (ca terapie de inducție sau terapie de întreținere după terapia de inducție) sau în asociere cu chimioterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate la pacienții tratați cu rituximab au fost IRR care au apărut la majoritatea pacienților în timpul primei perfuzii. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie scade substanțial cu perfuziile ulterioare și este mai mică de 1 % după opt doze de rituximab.

În timpul studiilor clinice, evenimentele infecțioase (predominant bacteriene și virale) au apărut la aproximativ 30-55 % dintre pacienții cu LNH și la 30-50 % dintre pacienții cu LLC.

Cele mai frecvent raportate sau observate reacții adverse grave au fost:

- IRR (incluzând sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală¹, vezi pct. 4.4.
- Infecțiile, vezi pct. 4.4.
- Evenimentele cardiovasculare, vezi pct. 4.4.

Alte RA grave raportate au inclus reactivarea hepatitei B și LMP (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele RA raportate la rituximab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt listate în Tabelul 1. În cadrul oricărui grup de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

RA identificate numai în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată sunt enumerate sub “cu frecvență necunoscută”.

Tabel 1 RA raportate în studii clinice sau în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață la pacienții cu LNH și LLC tratați cu rituximab în monoterapie/întreținere sau în asociere cu chimioterapie

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecții bacteriene, infecții virale, +bronșite	sepsis, +pneumonie, +infecție febrilă, +herpes zoster, +infecții ale tractului respirator, infecții fungice, infecții de etiologie necunoscută, +bronșite acute, +sinuzite, hepatită B ¹		infecții virale grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie, leucopenie, +neutropenie febrilă, +trombocitopenie	anemie, +pancitopenie, +granulocitopenie	tulburări de coagulare, anemie aplastică, anemie hemolitică, limfadenopatie		creșterea tranzitorie a valorilor serice de IgM ³	neutropenie tardivă ³
Tulburări ale sistemului imunitar	reații datorate perfuziei ⁴ , angioedem	hipersensibilitate		anafilaxie	sindrom de liză tumorală, sindrom de eliberare de citokine ⁴ , boala serică	trombocitopenie reversibilă acută asociată perfuziei ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, scădere în greutate, edem periferic, edem facial, creșterea valorilor LDH, hipocalcemie				
Tulburări psihice			depresie, nervozitate			
Tulburări ale sistemului nervos		parestezie, hipoestezie, agitație, insomnie, vasodilatație, ametele, anxietate	disgeuzie		neuropatie periferică, paralizia nervului facial ⁵	neuropatie cerebrală, pierderea altor simțuri ⁵
Tulburări oculare		tulburări de lacrimație, conjunctivită			pierdere severă a vederii ⁵	
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus, otalgie				pierderea auzului ⁵
Tulburări cardiace		+infarct miocardic ⁴ și ⁶ , aritmie, +fibrilație atrială, tahicardie, +tulburări cardiace	+insuficiență ventriculară stângă, +tahicardie supraventriculară, +tahicardie ventriculară, +angină pectorală, +ischemie miocardică, bradicardie	tulburări cardiace grave ⁴ și ⁶	insuficiență cardiacă ⁴ și ⁶	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială			vasculită (predominant cutanată), vasculită leucocitoclastică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		bronhospasm ⁴ , tulburări respiratorii, dureri toracice, dispnee, intensificarea tusei, rinită	astm bronșic, bronșiolită obliterantă, tulburări pulmonare, hipoxie	afecțiuni pulmonară interstițială ⁷	insuficiență respiratorie ⁴	infiltrate pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	greață	vărsături, diaree, dureri abdominale, disfagie, stomatită, constipație, dispepsie, anorexie, iritație faringiană	distensie abdominală		perforație gastro-intestinală ⁷	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupție cutanată, alopecie	urticarie, transpirații, transpirații nocturne, afecțiuni cutanate			afecțiuni cutanate buloase severe, sindrom Stevens-Johnson necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) ⁷	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		hipertonie, mialgie, artralgie, dorsalgii, dureri cervicale, durere				
Tulburări renale și ale căilor urinare					insuficiență renală ⁴	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, frison, astenie, cefalee	durere la nivelul tumorii, hiperemie facială, stare generală de rău, sindrom pseudo-gripal, ⁺ oboseală, ⁺ frison, ⁺ insuficiență multiplă de organe ⁴	durere la locul de perfuzie			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgG					

Pentru fiecare termen, calcularea frecvenței s-a bazat pe reacțiile de toate gradele (de la ușoare la severe), cu excepția termenilor marcați cu "+" pentru care calcularea frecvenței s-a bazat numai pe reacții severe ($\geq$ grad 3 NCI criterii comune de toxicitate). Au fost raportate numai reacțiile cu cea mai mare frecvență din studiile clinice.

¹ include reactivări și infecții primare; frecvența s-a bazat pe schema R-FC în LL₁ sau recăderi/refractoră

² vezi de asemenea pct. infecții de mai jos

³ vezi de asemenea pct. reacții adverse hematologice de mai jos

⁴ vezi de asemenea pct. reacții datorate perfuziei de mai jos. Rar au fost raportate cazuri letale

⁵ semne și simptome ale neuropatiei cerebrale apărute la momente diferite până la câteva luni după terminarea terapiei cu rituximab

⁶ observate în principal la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și/sau chimioterapie cardiotoxică și au fost asociate mai ales cu reacții cauzate de perfuzie

⁷ include cazuri letale

Următorii termeni au fost raportați ca evenimente adverse în timpul studiilor clinice, totuși, au fost raportați cu o incidență similară sau mai scăzută în brațele cu rituximab comparativ cu brațele de control: hematotoxicitate, infecție neutropenică, infecția tractului urinar, tulburări senzoriale, piroxie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Semne și simptome sugestive ale unei reacții cauzate de perfuzie au fost raportate la mai mult de 50 % dintre pacienții din studiile clinice și au fost predominant observate în timpul primei perfuzii, de obicei în primele două ore. Aceste simptome au cuprins în principal febră, frisoane, rigiditate. Alte simptome au inclus hiperemie facială, angioedem, bronhospasm, vărsături, greață, urticarie/erupție cutanată, fatigabilitate, cefalee, iritație faringiană, rinită, prurit, durere, tahicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, dispnee, dispepsie, astenie și aspecte ale sindromului de liză tumorală. Reacții grave cauzate de perfuzie (cum ar fi bronhospasm, hipotensiune arterială) au apărut la până la 12 % dintre cazuri. Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă. Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, ca de exemplu angina pectorală sau insuficiența cardiacă congestivă sau tulburări cardiace grave (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, fibrilație atrială), edemul pulmonar, insuficiență multiplă de organe, sindromul de liză tumorală, sindromul de eliberare de citokine, insuficiența renală și insuficiența respiratorie au fost raportate cu frecvență mai mică sau necunoscută. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie a scăzut substanțial cu perfuziile ulterioare și apare la < 1 % dintre pacienți până la ciclul opt de terapie cu rituximab.

Infecții

Rituximabul a indus scăderea numărului celulelor B la 70-80 % din pacienți, dar a fost asociată cu o scădere a nivelului imunoglobulinelor serice doar la un număr mic de pacienți.

Infecții localizate cu candida și Herpes zoster au fost raportate cu o incidență mai mare în brațul care conține rituximab din studiile randomizate. Infecții grave au fost raportate la aproximativ 4 % dintre pacienți tratați cu rituximab în monoterapie. Frecvențe mai mari de infecții generale, inclusiv infecții de grad 3 sau 4, au fost observate în timpul tratamentului de întreținere cu rituximab de până la 2 ani comparativ cu observația. În decursul unei perioade de tratament de 2 ani, nu s-a raportat o toxicitate cumulativă în ceea ce privește infecțiile. În plus, alte infecții virale grave, fie noi, reactivate sau agravate, dintre care unele au fost letale, au fost raportate în timpul tratamentului cu rituximab. Majoritatea pacienților au fost tratați cu rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem. Exemple de aceste infecții virale grave sunt infecțiile determinate de virusuri herpetice (Citomegalovirus, Virus Varicelo-Zosterian și Virus Herpes Simplex), virusul JC (leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)) și virusul hepatitic C. În studiile clinice au fost raportate, de asemenea, cazuri de LMP letală apărută după progresia bolii și repetarea tratamentului. Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, majoritatea acestora fiind la pacienții la care s-a administrat rituximab în asociere cu chimioterapie citotoxică. La pacienții cu LLC cu recăderi/refractară, incidența infecției cu virus hepatic B grad 3/4 (reactivare și infecție primară) a fost de 2 % pentru R-FC vs. 0 % pentru FC. La pacienții expuși la rituximab cu sarcom Kaposi preexistent s-a observat progresia sarcomului Kaposi. Aceste cazuri au apărut în indicații neaprobate și majoritatea pacienților erau HIV pozitivi.

Reacții adverse hematologice

În studiile clinice cu rituximab în monoterapie administrată pentru 4 săptămâni, afectările hematologice au apărut la un număr mic de pacienți și au fost în general ușoare și reversibile. Neutropenie severă (grad 3/4) a fost raportată la 4,2 % din numărul pacienților, anemie severă a fost raportată la 1,1 % dintre pacienți și trombocitopenie severă a fost raportată la 1,7 % dintre pacienți. În timpul terapiei de întreținere cu rituximab de până la 2 ani, leucopenia (5 % vs. 2 %, grad 3/4) și neutropenia (10 % vs. 4 %, grad 3/4) au fost raportate cu o incidență mai mare comparativ cu observația. Incidența trombocitopeniei a fost scăzută (< 1 % grad 3/4) și nu au fost diferențe între brațele de studiu. În timpul curei de tratament în studiile cu rituximab în asociere cu chimioterapie, leucopenia grad 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % în LLC netratată anterior), pancitopenia (R-FC 3 % vs. FC 1 % în LLC netratată anterior) au fost obișnuit raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu chimioterapia singură. Totuși, incidența mai mare a neutropeniei la pacienții tratați cu rituximab și chimioterapie nu a fost asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor și infestărilor comparativ cu pacienții tratați numai cu chimioterapie. Studiile în LLC netratată anterior și cu recăderi/refractară au stabilit că până la 25 % dintre pacienții tratați cu R-FC au prezentat neutropenie prelungită (definită ca numărul neutrofilelor care rămâne sub $1 \times 10^9/l$ între zilele 24 și 42 după ultima doză) sau apărută cu un debut întârziat (definită ca numărul neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ la mai mult de 42 zile după ultima doză la pacienții fără antecedente de neutropenie prelungită sau care s-au recuperat înainte de ziua 42) după tratamentul cu rituximab plus FC. Nu au fost diferențe raportate pentru incidența anemiei. Au fost raportate unele cazuri de neutropenie tardivă apărută la mai mult de patru săptămâni după ultima perfuzie de rituximab. În studiile clinice de primă linie în LLC, pacienții cu stadiul C D ne au avut mai multe reacții adverse în brațul R-FC comparativ cu cei din brațul FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). În studiul clinic în LLC cu recăderi/refractară a fost raportată trombocitopenie grad 3/4 la 11 % dintre pacienți în grupul R-FC comparativ cu 9 % dintre pacienți în grupul FC.

În studiile clinice cu rituximab la pacienți cu macroglobulinemie Waldenstrom s-a observat creșterea tranzitorie a nivelurilor serice ale IgM după inițierea terapiei, care a putut fi asociată cu hipervâscozitate și simptome asociate. De obicei, creșterea tranzitorie a IgM a revenit cel puțin la nivelul inițial în următoarele 4 luni.

Reacții adverse cardiovasculare

Reacțiile cardiovasculare în timpul studiilor clinice cu rituximab în monoterapie au fost raportate la 18,8 % dintre pacienți, cele mai frecvent raportate evenimente fiind hipotensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Au fost raportate cazuri de aritmii grad 3 sau 4 (inclusiv tahicardie ventriculară și supraventriculară) și angină pectorală în timpul perfuziei. În timpul terapiei de întreținere, incidența tulburărilor cardiace de grad 3/4 a fost comparabilă între pacienții tratați cu

rituximab și cei din observație. Evenimentele cardiace au fost raportate ca evenimente adverse grave (inclusiv fibrilație atrială, infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă, ischemie miocardică) la 3 % dintre pacienții tratați cu rituximab comparativ cu < 1 % dintre cei aflați pe observație. În studiile care au evaluat rituximabul în asociere cu chimioterapie, incidența aritmiilor cardiace de grad 3 și 4, predominant aritmii supraventriculare cum ar fi tahicardia și flutter/fibrilație atrială, a fost mai mare în grupul R-CHOP (14 pacienți, 6,9 %) comparativ cu grupul CHOP (3 pacienți, 1,5 %). Toate aceste aritmii au apărut, fie în contextul perfuziei cu rituximab sau asociate cu condiții predispozante cum ar fi febra, infecția, infarctul miocardic acut sau afecțiuni respiratorii și cardiovasculare preexistente. Nu s-a observat o diferență între grupul R-CHOP și CHOP în incidența altor evenimente cardiace de grad 3 și 4 incluzând insuficiența cardiacă, boală miocardică și manifestări de boală arterială coronariană. În LLC, incidența globală a afecțiunilor cardiace de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4 % R-FC, 3 % FC) și cel din LLC cu recăderi/refractară (4 % R-FC, 4 % FC).

Aparat respirator

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, unele finalizate cu deces.

Tulburări neurologice

În timpul perioadei de tratament (faza tratamentului de inducție conținând R-CHOP și/sau cel mult opt cicluri), patru pacienți (2 %) din grupul R-CHOP, toți cu factori de risc cardiovascular, au prezentat accidente tromboembolice cerebrovasculare în timpul primului ciclu de tratament. Nu a fost nicio diferență între cele două grupuri de tratament privind incidența altor evenimente tromboembolice. În schimb, trei pacienți din grupul CHOP (1,5 %) au prezentat evenimente cerebrovasculare care au apărut în perioada următoare tratamentului. În LLC, incidența globală a afecțiunilor sistemului nervos de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4 % R-FC, 4 % FC) și cel din LLC cu recăderi/refractară (3 % R-FC, 3 % FC).

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) / sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapia.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții care au primit rituximab pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin au fost observate cazuri de perforații gastro-intestinale, care au dus în unele cazuri la deces. În majoritatea acestor cazuri, rituximabul a fost administrat cu chimioterapie.

Valorile IgG

În studiul clinic care a evaluat terapia de întreținere cu rituximab în limfomul folicular refractar/recidivat, valorile mediane IgG au fost sub limita inferioară a valorilor normalului (LIN) (< 7 g/l) după tratamentul de inducție în ambele grupuri, observațional și rituximab. În grupul observațional, valoarea mediană IgG a crescut ulterior peste LIN, dar a rămas constantă în grupul cu rituximab. Proporția de pacienți cu valorile IgG sub LIN a fost de aproximativ 60 % în grupul cu rituximab pentru perioada de tratament de 2 ani, în timp ce în grupul observațional a scăzut (36 % după 2 ani).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu rituximab a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Grupe speciale de pacienți - rituximab în monoterapie

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani):

Incidența RA de toate gradele și a RA de grad 3/4 a fost similară la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani).

Pacienți cu masă tumorală mare

Pacienții cu masă tumorală mare au avut o incidență mai mare a RA de grad 3/4 față de pacienții fără această formă a bolii (25,6 % vs. 15,4 %). Incidența RA de orice tip a fost similară în ambele grupuri.

Un nou ciclu de monoterapie

Procentul pacienților cu mai multe cicluri de terapie cu rituximab la care s-au raportat RA a fost similar cu cel al pacienților care au raportat RA după expunerea pentru prima dată la terapie (orice grad și RA de grad 3/4).

Grupe speciale de pacienți - rituximab în terapie asociată

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Incidența reacțiilor adverse sanguine și limfatice de grad 3/4 a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani), cu LLC netratată anterior sau cu recăderi/recădere.

Rezumatul profilului de siguranță (poliartrita reumatoidă)

Profilul general de siguranță al rituximabului în poliartrita reumatoidă se bazează pe datele de la pacienți din studii clinice și din experiența după punerea pe piață.

Profilul de siguranță al rituximabului la pacienții cu poliartrita reumatoidă (PR) severă este rezumat în secțiunile de mai jos. În studiile clinice mai mult de 3100 pacienți au primit cel puțin o cură de tratament și au fost monitorizați pentru perioade cuprinse între 6 luni și peste 5 ani; aproximativ 2400 de pacienți au urmat două sau mai multe cure de tratament, mai mult de 1000 dintre ei urmând 5 sau mai multe serii de tratament. Informațiile de siguranță colectate din timpul experienței după punerea pe piață reflectă profilul reacțiilor adverse posibile, așa cum au fost evidențiate în studiile clinice cu rituximab (vezi pct. 4.4).

Pacienților li s-a administrat 2 x 1000 mg rituximab, la interval de două săptămâni; în asociere cu metotrexat (10-25 mg/săptămână). Perfuziile de rituximab au fost administrate după o perfuzie intravenoasă de 100 mg metilprednisolon; pacienților li s-a administrat, de asemenea, tratament oral cu prednison timp de 15 zile.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul oricărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse, considerate a fi în legătură cu administrarea rituximabului, au fost IRR. Incidența globală a IRR în studiile clinice a fost de 23 % la prima perfuzie și a scăzut cu perfuziile anterioare. IRR grave au fost mai puțin frecvente (0,5 % dintre pacienți) și au fost observate predominant în timpul curei inițiale. Suplimentar reacțiilor adverse observate în studiile clinice cu rituximab în PR, în timpul perioadei de după punerea pe piață au fost raportate leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4) și reacții asemănătoare bolii serului.

Tabel 2 Sumarul reacțiilor adverse raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei după autorizare apărute la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	infecția tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar	bronșite, sinuzite, gastroenterită, tinea pedis			LMP, reactivarea hepatitei B
Tulburări hematologice și limfatice		neutropenie ¹		neutropenie cu debut întârziat ²	reacții asemănătoare bolii serului
Tulburări ale sistemului imunitar	³ reacții cauzate de perfuzie (hipertensiune arterială, greață, erupție cutanată, pirexie, prurit, urticarie, iritație faringiană, bufeuri, hipotensiune arterială, rinită, rigiditate, tahicardie, fatigabilitate, durere orofaringiană, edem periferic, eritem)		³ reacții cauzate de perfuzie (edem generalizat, bronhospasm, wheezing, edem laringian, edem angioneurotic, prurit generalizat, anafilaxie, reacție de tip anafilactic)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
Tulburări metabolice și de nutriție		hipercolesterolemie			
Tulburări psihice		depresie, anxietate			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	parestezie, migrenă, amețeli, sciatică			
Tulburări cardiace				angină pectorală, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic	flutter atrial
Tulburări gastro-intestinale		dispepsie, diaree, reflux gastro-esofagian, ulcerații bucale, durere la nivelul abdomenului superior			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		alopecie			necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson ⁵
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie/durere musculo-scheletică, artroză, bursită			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgM ⁴	scăderea valorilor IgG ⁴			

¹ Categoria de frecvență provine din valorile testelor de laborator, colectate în studiile clinice în cadrul monitorizării de rutină în laborator.

² Categoria de frecvență provine din datele obținute după punerea pe piață.

³ Reacții apărute în timpul sau în decurs de 24 ore de la perfuzie. Vezi de asemenea reacțiile cauzate de perfuzie de mai jos. IRR pot apărea ca rezultat al hipersensibilității și/sau la mecanismul de acțiune.

⁴ Include observațiile colectate în cadrul monitorizării de rutină în laborator.

⁵ Include cazuri letale.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cure multiple de tratament

Curele multiple de tratament sunt asociate cu un profil de RA similar celui observat după prima expunere. Rata tuturor RA după prima expunere la rituximab a fost mai ridicată în timpul primelor 6 luni, scăzând după această perioadă. Această este reprezentată în cea mai mare parte de IRR (cele mai frecvente în timpul primei cure de tratament), exacerbarea PR și infecții, toate acestea fiind mai frecvente în primele 6 luni de tratament.

Reacții cauzate de perfuzie

Cele mai frecvente RA evidențiate în timpul studiilor clinice cu rituximab au fost IRR. Dintre cei 3189 pacienți tratați cu rituximab, 1135 (36 %) au prezentat cel puțin o IRR, cu 733/3189 (23 %) dintre pacienți care au experimentat o IRR după administrarea primei perfuzii la prima expunere la rituximab. Incidența IRR a scăzut cu perfuziile ulterioare. În studiile clinice, mai puțin de 1 % (17/3189) dintre pacienți au prezentat o IRR gravă. În studiile clinice, nu au fost IRR gradul 4 CTC și decese determinate de IRR. Proporția evenimentelor de grad 3 CTC și de IRR care să determine întreruperea tratamentului a scăzut cu fiecare cură și au fost rare de la seria a 3-a de tratament. Premedicația cu un glucocorticoid intravenos reduce semnificativ incidența și severitatea IRR (vezi pct. 4.2 și 4.4). După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate IRR grave, finalizate cu deces.

Într-un studiu clinic realizat la pacienții cu poliartrită reumatoidă, pentru a evalua siguranța unei perfuzii de rituximab mai rapide, a fost permisă administrarea perfuziei intravenoase de 2 ore de rituximab pacienților cu PR activă moderată până la severă care nu au manifestat o RA gravă legată de perfuzie pe parcursul sau în intervalul a 24 de ore de la prima perfuzie studiată. Pacienții care au prezentat în antecedente o reacție adversă gravă legată de perfuzie la un tratament biologic pentru PR au fost excluși de la înscrierea în studiu. Incidența, tipurile și severitatea RA au fost în concordanță cu cele observate în trecut. Nu au fost observate RA grave.

Infecții

Pentru pacienții tratați cu rituximab, rata globală a infecțiilor a fost de aproximativ 94 din 100 pacienți pe an. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat, în principal, în infecții ale

tractului respirator și infecții ale tractului urinar. Incidența infecțiilor care au fost grave sau au necesitat antibiotic i.v. a fost de aproximativ 4 din 100 pacienți pe an. Rata infecțiilor grave nu a demonstrat o creștere semnificativă după cure multiple cu rituximab. În timpul studiilor clinice au fost raportate infecții ale tractului respirator inferior (incluzând pneumonii), cu o incidență similară în brațele cu rituximab comparativ cu brațele de control.

Au fost raportate cazuri letale de leucoencefalopatie multifocală progresivă ca urmare a utilizării rituximabului pentru tratamentul afecțiunilor autoimune. Acestea includ poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții cu limfom non-Hodgkin tratați cu rituximab în asociere cu chimioterapie citotoxică (vezi limfomul non-Hodgkin). Reactivarea infecției cu hepatită B a fost, de asemenea, raportată foarte rar la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cardiovasculare

Reacții cardiace grave au fost raportate cu o frecvență de 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu rituximab, comparativ cu 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu placebo. Proporția pacienților care au prezentat reacții cardiace (totale sau grave) nu a crescut după curele multiple de tratament.

Evenimente neurologice

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată.

Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Neutropenie

Au fost observate evenimente de neutropenie asociate tratamentului cu rituximab, dintre care majoritatea au fost tranzitorii și de severitate ușoară sau moderată. Neutropenia poate să apară la câteva luni după administrarea rituximabului (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate placebo din studiile clinice, 0,94 % (13/1382) dintre pacienții tratați cu rituximab și 0,27 % (2/731) dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat neutropenie severă.

Evenimentele neutropenice, incluzând neutropenia severă cu debut întârziat și persistentă, au fost raportate rar după punerea pe piață, unele dintre acestea fiind asociate cu infecții letale.

Afecțiuni curabile și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cu PR tratați cu rituximab a fost observată hipogamaglobulinemia (valorile IgG sau IgM sub limita inferioară normală). După scăderea valorilor IgG sau IgM, rata tuturor infecțiilor sau a infecțiilor grave nu a crescut (vezi pct. 4.4).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu rituximab a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Rezumatul profilului de siguranță (granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică)

În cadrul studiului clinic în granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică, 99 de pacienți au fost tratați cu rituximab (375 mg/m², o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni) și glucocorticoizi (vezi pct. 5.1).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

RA listate în Tabelul 3 au fost toate evenimente adverse care au apărut cu o incidență $\geq 5\%$ în grupul tratat cu rituximab.

Tabel 3 Reacții adverse care au apărut la 6 luni la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu rituximab, și cu o frecvență mai mare decât la cei din grupul comparator, în studiul clinic pivot.

Aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Rituximab (n = 99)
Infecții și infestări	
Infecție a tractului urinar	7 %
Bronșită	5 %
Herpes zoster	5 %
Rinofaringite	5 %
Tulburări hematologice și limfatice	
Trombocitopenie	7 %
Tulburări ale sistemului imunitar	
Sindrom de eliberare de citokine	5 %
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hiperkaliemie	5 %
Tulburări psihice	
Insomnie	14 %
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeli	10 %
Tremor	10 %
Tulburări vasculare	
Hipertensiune arterială	12 %
Hiperemie facială	5 %
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	12 %
Dispnee	11 %
Epistaxis	11 %
Congestie nazală	6 %
Tulburări gastro-intestinale	
Diaree	18 %
Dispepsie	6 %
Constipație	5 %
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Acnee	7 %
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Spasme musculare	18 %
Artralgie	15 %
Dorsalgie	10 %
Slăbiciune musculară	5 %
Dureri musculo-scheletice	5 %
Dureri la nivelul extremităților	5 %
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Edem periferic	16 %

Investigații diagnostice	
Valori scăzute ale hemoglobinei	6 %

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții cauzate de perfuzie

IRR observate în studiile clinice GPA și MPA au fost definite ca orice eveniment advers care apare în interval de 24 ore de la administrarea perfuziei și considerat de către investigatorii în siguranța populației ca fiind cauzat de perfuzie. Nouăzeci și nouă de pacienți au fost tratați cu rituximab și 12 % au manifestat cel puțin o IRR. Toate IRR au fost de grad 1 sau 2 CTC. Cele mai frecvente IRR au inclus sindrom de eliberare de citokine, hiperemie facială, iritație faringiană și tremor. Rituximabul a fost administrat intravenos în asociere cu glucocorticoizi care pot reduce incidența și severitatea acestor evenimente.

Infecții

În rândul celor 99 de pacienți tratați cu rituximab, rata globală a infecțiilor a fost de aproximativ 237 la 100 pacienți pe an (Î 95 % 197-285) la criteriul final primar la 6 luni. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat în mare parte în infecții ale tractului respirator superior, herpes zoster și infecții ale tractului urinar. Rata infecțiilor grave a fost de aproximativ 25 la 100 pacienți pe an. Infecția gravă raportată cel mai frecvent în grupul tratat cu rituximab a fost pneumonia, cu o frecvență de 4 %.

Malignități

Incidența apariției de malignități la pacienții tratați cu rituximab în cadrul studiului clinic GPA și MAP a fost de 2,00 la 100 pacienți pe an la data programată de încheiere a studiului (atunci când ultimul pacient a terminat perioada de urmărire). Pe baza ratelor standardizate de incidență, incidența malignităților pare să fie similară cu cea raportată anterior la pacienții cu vasculite asociate-ANCA.

Reacții adverse cardiovasculare

Evenimentele cardiace au apărut cu o rată de aproximativ 273 la 100 pacienți pe an (Î 95 % 149-470), la criteriul final primar de la 6 luni. Incidența evenimentelor cardiace grave a fost de 2,1 la 100 pacienți pe an (Î 95 % 3-15). Evenimentele raportate cel mai frecvent au fost tahicardia (4 %) și fibrilația atrială (3 %) (vezi pct. 4.4).

Evenimente neurologice

La pacienții cu afecțiuni autoimune au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Reactivarea hepatitei B

La pacienții cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică cărora li s-a administrat rituximab, s-a raportat în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, un număr mic de cazuri de reactivare a hepatitei B, unele cu evoluție letală.

Hipogamaglobulinemie

La pacienții cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică tratați cu rituximab a fost observată hipogamaglobulinemie (IgA, IgG sau IgM sub limita inferioară a normalului). La 6 luni, în studiul de non-inferioritate, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat activ, în grupul tratat cu rituximab, valorile IgA, IgG și IgM au scăzut la respectiv 27 %, 58 % și 51 % dintre pacienții care au avut valorile imunoglobulinei normale la momentul inițial, în comparație cu 25 %, 50 % și 46 % în grupul tratat cu ciclofosamidă. La pacienții cu valori scăzute ale IgA, IgG sau IgM nu a existat nicio rată de creștere în infecții generale sau infecții grave.

Neutropenie

În studiul clinic de non-inferioritate, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat activ cu rituximab, în granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică, 24 % dintre pacienții din grupul tratat cu rituximab (schemă unică de tratament) și 23 % dintre pacienții din grupul tratat cu ciclofosamidă au dezvoltat neutropenie de grad 3 CTC sau mai mare. Neutropenia nu a fost asociată cu o creștere a numărului de infecții grave observate la pacienții tratați cu rituximab. Efectul schemei multiple de tratament cu rituximab în dezvoltarea neutropeniei la pacienți cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică nu a fost studiat în studii clinice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Steven-Johnson, unele cu evoluție letală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro/

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată în studiile clinice la om cu doze mai mari decât doza aprobată de rituximab forma farmaceutică intravenoasă. Cea mai mare doză intravenoasă de rituximab testată la om până în prezent este de 5000 mg (2250 mg/m²), testată într-un studiu de creștere a dozei la pacienții cu leucemie limfocitară cronică. Nu au fost identificate semne suplimentare de siguranță.

Pacienții care prezintă supradozaj trebuie să încerce să interzică imediat perfuzia și să fie atent monitorizați.

După punerea pe piață, au fost raportate cinci cazuri de supradozaj cu rituximab. La trei dintre cazuri nu s-au raportat reacții adverse. Cele două evenimente adverse raportate au fost simptome asemănătoare gripei, la o doză de rituximab 1,8 g și insuficiență respiratorie letală, la o doză de rituximab 2 g.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC02.

Rituximab este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab se leagă specific de antigenul transmembranar, CD20, care este o fosfoproteină neglicozilată, situată pe limfocitele pre-B și B mature. Antigenul este prezent la > 95 % din numărul total al limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

CD20 se găsește atât pe celulele B normale, cât și pe cele maligne, dar nu pe celulele stem hematopoietice, pe celulele pro-B, pe celulele plasmatiche normale sau pe alt tip de țesut normal. Acest antigen nu pătrunde în interior după legarea anticorpilor și nu se desprinde de pe suprafața celulară. CD20 nu circula în plasmă ca un antigen liber și, de aceea, nu intră în competiție pentru legarea anticorpilor.

Fragmentul Fab al rituximabului se leagă de antigenul CD20 de pe limfocitele B și devine capabil să medieze distrugerea celulelor B pe calea domeniul Fc. Printre mecanismele posibile ale distrugerii celulare se numără citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) care rezultă din legarea C1q și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) mediată prin unul sau mai mulți receptori Fcγ pe suprafața granulocitelor, macrofagelor și celulelor NK. De asemenea, s-a demonstrat că legarea rituximabului la antigenul CD20 de pe suprafața limfocitelor B induce moartea celulară prin apoptoză.

Numărul celulelor B periferice a scăzut sub valoarea normală după administrarea primei doze de rituximab. La pacienții tratați pentru malignități hematologice, recuperarea celulelor B a început în decursul a 6 luni de tratament și în general a revenit la limite normale în decurs de 12 luni după terminarea tratamentului, deși la unii pacienți aceasta poate dura mai mult timp (până la un timp mediu de recuperare de 23 luni după tratamentul de inducție). La pacienții cu granulomatoză cu poliangenă sau poliangenită microscopică, numărul de celule B periferice din sânge a scăzut la < 10 celule/μl după administrarea a două perfuzii săptămânale de rituximab 375 mg/m^2 și au rămas la acest nivel în cazul celor mai mulți pacienți până la sfârșitul perioadei de 6 luni. Majoritatea pacienților (81 %) au prezentat semne de revenire la normal a celulelor B, cu un număr > 10 celule/μl în luna 12, crescând la 87 % dintre pacienți în luna 18.

Experiența clinică în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Limfom folicular

Monoterapie

Tratamentul inițial, săptămânal pentru 4 doze

Într-un studiu clinic pivot, 166 pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B, de grad mic sau folicular, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m^2 rituximab administrat în perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni. Rata de răspuns globală (RRG) la populația cu intenție de tratament (ITT) a fost de 48 % (Î₉₅% 41 % - 56 %) cu un procent de răspuns complet (RC) de 6 % și rata de răspuns parțială (RP) de 42 %. Timpul până la progresia bolii (TPP), median proiectat, pentru pacienții care au răspuns la tratament a fost de 15 luni. Într-o analiză a unui subgrup, RRG a fost mai mare la pacienții cu IWF subtipurile histologice B, C și D comparativ cu IWF subtipul A (58 % vs. 12 %) și mai mare la pacienții la care cea mai mare leziune a fost $< 5 \text{ cm}$ față de $> 7 \text{ cm}$ în cel mai mare diametru (53 % vs. 38 %) și mai mare la pacienții care au recidivă chimiosensibilă față de pacienții cu recidivă chimiorezistentă (definită ca durată a răspunsului < 3 luni) (50 % vs. 22 %). RRG la pacienții tratați anterior cu transplant autolog de măduvă osoasă (ABMT) a fost de 78 % față de 43 % la pacienții fără transplant autolog. Vârsta, sexul pacienților, gradul limfomului, diagnosticul inițial, prezența sau absența unei mase tumorale mari, LDH normală sau crescută, prezența sau nu a bolii extraganglionară, nu au efect semnificativ statistic (testul Fisher) asupra răspunsului la rituximab. O corelație semnificativă statistic a fost observată între ratele de răspuns și afectarea măduvei osoase. 40 % dintre pacienții cu afectare a măduvei osoase au răspuns la tratament față de 59 % dintre pacienții care nu au prezentat afectarea măduvei osoase ($p = 0,0186$). Aceste observații nu au fost susținute de analiza logistică regresivă în care următorii factori au fost identificați ca factori de prognostic: tipul histologic, pozitivitatea bcl-2 la inițierea terapiei, rezistența la ultima chimioterapie și marea tumorală mare.

Tratamentul inițial, săptămânal pentru 8 doze

Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 37 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin, cu celule B, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m^2 rituximab în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal, în 8 doze. RRG a fost de 57 % (95 % Interval de Încredere (ÎI); 41 % - 73 %; răspuns complet 14 % și parțial 43 %) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund la tratament de 19,4 luni (în intervalul de 5,3 până la 38,9 luni).

Tratamentul inițial, pacienți cu masă tumorală mare, săptămânal pentru 4 doze

În datele rezultate din trei studii clinice, 39 pacienți cu recidivă sau chimiorezistență, cu masă tumorală mare (o singură leziune $\geq 10 \text{ cm}$ în diametru), cu limfom folicular non-Hodgkin cu celule B de grad

mic, au primit 375 mg/m² rituximab în perfuzie intravenoasă, săptămânal în 4 doze. RRG a fost de 36 % (Î95% 21 % - 51 %; răspuns complet 3 % și parțial 33 %) cu un TPP median pentru pacienții care au răspuns la terapie de 9,6 luni (în intervalul 4,5 la 26,8 luni).

Reluarea tratamentului, săptămânal pentru 4 doze

Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 58 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin cu celule B, recidivat sau chimioresistent, care au obținut răspuns clinic obiectiv într-o primă fază cu terapie cu rituximab, au fost retratați cu 375 mg/m² rituximab în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal în 4 doze. Trei dintre pacienți au primit 2 cure de tratament cu rituximab înainte de includerea în studiu și o a treia cură în timpul studiului. Doi pacienți au fost retratați de 2 ori în cadrul acestui studiu. Pentru 60 reluări de tratament, RRG a fost de 38 % (Î95% 26 % - 51 %; răspuns complet 10 % și parțial 28 %) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund terapiei de 17,8 luni (în interval de 5,4 până la 26,6 luni). Acesta este comparabil în mod favorabil cu TPP obținut după prima cură de tratament cu rituximab (12,4 luni).

Terapie inițială, în asociere cu chimioterapie

Într-un studiu clinic deschis randomizat, un număr total de 322 pacienți netratați anterior, cu limfom folicular au fost randomizați să primească fie chimioterapie cu CVP (ciclofosamidă 750 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la un maximum de 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m²/zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni pentru 8 cicluri sau rituximab 375 mg/m² în asociere cu CVP (R-CVP). Rituximabul a fost administrat în prima zi a fiecărui ciclu de tratament. Un număr total de 321 pacienți (162 R-CVP, 159 CVP) au primit terapie și au fost analizați pentru eficacitatea terapiei. Timpul median de urmărire a fost de 53 luni. R-CVP a dus la un beneficiu semnificativ față de CVP pentru obiectivul primar al studiului, timpul până la eșecul terapiei (27 luni vs. 6,6 luni, $p < 0,0001$, testul log-rank). Proporția pacienților cu răspuns tumoral (CR, CRu, PR) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$ testul Chi-Square) în grupul R-CVP (80,9 %) decât în grupul CVP (57,2 %). Tratamentul cu R-CVP a prelungit semnificativ timpul până la progresia bolii sau deces comparativ cu CVP, 33,6 luni și respectiv 14,7 luni ($p < 0,0001$, testul log-rank). Durata mediană de răspuns a fost 37,7 luni în grupul R-CVP și de 13,5 luni în grupul CVP ($p < 0,0001$, testul log-rank).

Diferența dintre grupurile de tratament cu privire la supraviețuirea globală a arătat o diferență semnificativă clinic ($p = 0,029$, testul log-rank stratificat pe centru): ratele de supraviețuire la 53 de luni au fost de 80,9 % pentru pacienții din grupul R-CVP comparativ cu 71,1 % pentru pacienții din grupul CVP.

Rezultatele din alte trei studii clinice randomizate care au folosit rituximab în asociere cu alt regim chimioterapic în afară de CVP (CHOP, MCP, CHVP/ α -Interferon), au arătat de asemenea îmbunătățiri semnificative în ratele de răspuns, parametrii dependenți de timp ca și în supraviețuirea globală. Rezultatele cheie din toate cele patru studii sunt rezumate în tabelul 4.

Tabel 4 Rezumatul rezultatelor cheie din patru studii randomizate de fază III care evaluează beneficiul rituximabului cu diferite scheme de chimioterapie în limfomul folicular

Studiu	Tratament, n	FU Median, luni	RRG, %	RC, %	Valoare mediană a TPE/SFP/SFE Luni	Ratele SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Valoare mediană a TPP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53-luni 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Valoare mediană a TPE: 2,6 ani Neatins $p < 0,001$	18-luni 90 95 $p = 0,016$

Studiu	Tratament, n	FU Median, luni	RRG, %	RC, %	Valoare mediană a TPE/SFP/SFE Luni	Ratele SG, %
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Valoare mediană a SFP: 28,8 Neatins p < 0,0001	48-luni 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Valoare mediană a SFE: 36 Neatins p < 0,0001	42-luni 84 91 p = 0,029

SFE - Supraviețuire fără evenimente

TPP – Timp până la progresie sau deces

SFP – Supraviețuirea fără progresie

TPE – Timp până la eșecul tratamentului

Rate SG – rate de supraviețuire globală la momentul analizei

Limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B

Într-un studiu randomizat deschis, un total de 399 pacienți vârstnici (cu vârste între 60 și 80 ani) netratați anterior, cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, au primit chimioterapia standard CHOP (ciclofosamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la maximum 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m² și zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni timp de 8 cicluri de tratament sau rituximab 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab a fost administrat în prima zi a ciclului de tratament.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați (197 CHOP, 202 R-CHOP), cu un timp median de urmărire de aproximativ 31 luni. Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Analiza finală confirmă că tratamentul cu R-CHOP a fost asociat cu o îmbunătățire relevantă clinic și semnificativă statistic a duratei de supraviețuire fără evenimente (parametrii eficacității primare; în cazurile în care evenimentele au fost decesul, recăderea sau progresia limfomului sau instituirea unui nou tratament anti-limfom) (p = 0,0001). Estimările Kaplan-Meier ale timpului median de supraviețuire fără evenimente au fost de 35 luni în brațul R-CHOP comparativ cu 13 luni în brațul CHOP, reprezentând o reducere a riscului de 41 %. La 24 luni, estimările pentru supraviețuirea globală au fost de 68,2 % în brațul R-CHOP comparativ cu 57,4 % în brațul CHOP. O analiză subsecventă a supraviețuirii globale, efectuată într-o perioadă mediană de urmărire de 66 luni, a confirmat beneficiile tratamentului cu R-CHOP față de tratamentul cu CHOP (p = 0,0071), reprezentând o reducere a riscului de 32 %.

Analiza tuturor parametrilor secundari (ratele de răspuns, supraviețuirea fără progresia bolii, supraviețuirea fără semne de boală, durata răspunsului) demonstrează efectele tratamentului cu R-CHOP comparativ cu tratamentul cu CHOP. Rata răspunsului complet după 8 cicluri de tratament a fost de 76,2 % în grupul R-CHOP și de 62,4 % în grupul CHOP (p = 0,0028). Riscul de progresie a bolii a fost redus cu 46 % iar riscul de recădere cu 51 %.

În toate subgrupurile de pacienți (sex, vârstă, IPI ajustat în funcție de vârstă, stadiul Ann Arbor, ECOG, β_2 -microglobulina, LDH, albumina, simptomele B, masa tumorală mare, localizările extraganglionare, afectarea măduvei osoase), ratele de risc pentru supraviețuirea fără evenimente și supraviețuirea globală (R-CHOP comparativ cu CHOP) au fost mai mici de 0,83 respectiv 0,95.

R-CHOP a fost asociat cu îmbunătățirea rezultatelor atât a pacienților cu risc mare cât și a celor cu risc mic, în concordanță cu IPI ajustat în funcție de vârstă.

Rezultate ale testelor clinice de laborator

La 67 pacienți testați pentru anticorpi umani anti-șoarece (HAMA), nu s-a observat niciun răspuns. Din 356 pacienți testați pentru anticorpi umani anti-chimerici (HACA), 1,1 % (4 pacienți) au fost pozitivi.

Leucemia limfocitară cronică

În două studii deschise, randomizate, un număr total de 817 pacienți netratați anterior și 552 pacienți cu LLC cu recăderi/refractoră au fost randomizați să primească fie chimioterapie FC (fludarabină 25 mg/m², ciclofosamidă 250 mg/m², în zilele 1-3) la fiecare 4 săptămâni pentru 6 cicluri, fie rituximab în asociere cu FC (R-FC). Rituximabul a fost administrat în doză de 375 mg/m² în timpul primului ciclu, cu o zi înainte de chimioterapie și în doză de 500 mg/m² în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior de tratament. Pacienții au fost excluși din studiu, în LLC cu recăderi/refractoră, dacă au fost tratați anterior cu anticorpi monoclonali sau dacă au fost refractari (definit ca eșec de a obține o remisie parțială pentru cel puțin 6 luni) la fludarabină sau orice analog nucleozidic. Un număr total de 810 pacienți (403 R-FC, 407 FC) din studiul de primă linie (Tabel 5a și Tabel 5b) și 552 pacienți (276 R-FC, 276 FC) din studiul în LLC cu recăderi/refractoră (Tabel 6) au fost analizați pentru eficacitate.

În studiul de primă linie, după un timp median de observație de 48,1 luni, valoarea mediană a SFP a fost de 55 luni în grupul R-FC și de 33 luni în grupul FC ($p < 0,0001$, testul log-rank). Analiza supraviețuirii globale a arătat un beneficiu semnificativ al tratamentului R-FC față de chimioterapia FC singură ($p = 0,0319$, testul log-rank) (Tabel 5a). Beneficiul în termenii SFP a fost observat în majoritatea subgrupurilor de pacienți analizate conform cu riscul de boală la momentul inițial (de exemplu stadii A-C Binet) (Tabel 5b).

Tabel 5a **Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice**
Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru rituximab plus FC vs.
monoterapia FC - timp median de observație 48,1 luni

Parametrii de eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea riscului
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank valoare p	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	32,8	55,3	$< 0,0001$	45 %
Supraviețuirea globală	NR	NR	0,0319	27 %
Supraviețuirea fără evenimente	31,2	51,8	$< 0,0001$	44 %
Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP)	72,6 %	85,8 %	$< 0,0001$	n.a.
Ratele RC	16,9 %	36,0 %	$< 0,0001$	n.a.
Durata răspunsului*	36,2	57,3	$< 0,0001$	44 %
Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Timpul până la un nou tratament	47,2	69,7	$< 0,0001$	42 %

Rata de răspuns și ratele CR au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat. NR: neatsins; n.a. nu este disponibil

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP

**: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC

Tabel 5b **Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice**
Rapoartele de risc ale supraviețuirii fără progresie conform stadiului Binet (ITT)
timp median de observație 48,1 luni

Supraviețuirea fără progresie (SFP)	Număr de pacienți		Raport de risc (ÎI 95 %)	valoare p (test Wald, neajustat)
	FC	R-FC		
Stadiu A Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadiu B Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	$< 0,0001$
Stadiu C Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

ÎI: Interval de încredere

În studiul în LLC cu recăderi/refractoră, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie (obiectivul primar) a fost de 30,6 luni în grupul R-FC și de 20,6 luni în grupul FC ($p = 0,0002$, testul log-rank). Beneficiul în termenii SFP a fost observat la aproape toate subgrupurile de pacienți analizate conform riscului de boală la momentul inițial. A fost raportată o ușoară dar nesemnificativă îmbunătățire în supraviețuirea globală în brațul R-FC comparativ cu brațul FC.

Tabel 6 Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu recăderi/refractară - Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru rituximab plus FC vs. monoterapia FC (timp median de observație 25,3 luni)

Parametrii de eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea riscului
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank valoare p	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Supraviețuirea globală	51,9	NR	0,2874	17 %
Supraviețuirea fără evenimente	19,3	28,7	0,0002	36 %
Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Ratele RC	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Durata răspunsului*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	6 %
Timpul până la un nou tratament pentru LLC	34,2	NR	0,0024	35 %

Rata de răspuns și ratele RC au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat. NR: neatins n.a. nu este disponibil

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP;

**: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC;

Rezultatele din alte studii de suport care folosesc rituximab în asociere cu alte scheme de chimioterapie (inclusiv CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustină și cladribină) pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și/sau cu recăderi/refractară au demonstrat, de asemenea, rate de răspuns global cu beneficiu în termenii ratelor SFP, deși cu o toxicitate ușor mai crescută (în special mielotoxicitate). Aceste studii susțin utilizarea de rituximab fără nicio chimioterapie.

Date de la aproximativ 180 pacienți tratați anterior cu rituximab au demonstrat beneficiu clinic (inclusiv RC) și susțin repetarea tratamentului cu rituximab.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rituximab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu limfom folicular și leucemie limfocitară cronică. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Experiența clinică în granulomatoză cu poliangieită (Wegener) și poliangieită microscopică

Un număr total de 127 pacienți cu vârsta de 15 ani sau mai mare, cu granulomatoză cu poliangieită activă, severă (75 %) și poliangieită microscopică (24 %) au fost înrolați și tratați într-un studiu clinic de non-inferioritate, multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, cu comparator activ.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie ciclofosfamidă pe cale orală zilnic (2 mg/kg/zi) timp de 3-6 luni, fie rituximab (375 mg/m²) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Toți pacienții din brațul cu ciclofosfamidă au utilizat tratament de întreținere cu azatioprină în perioada de urmărire. Pacienților din ambele brațe li s-au administrat 1000 mg de metilprednisolon (sau alt corticosteroid în doză echivalentă) pe zi, intravenos (IV) în puls terapie, timp de 1 până la 3 zile, urmat de prednison pe cale orală (1 mg/kg/zi, fără a depăși 80 mg/zi). Scăderea treptată a dozei de prednison s-a realizat astfel încât tratamentul să se desfășoare pe durata a 6 luni de la începerea studiului clinic.

Criteriul final primar a fost obținerea remisiunii complete la 6 luni, definită după scorul Birmingham al gradului de activitate al vasculitelor pentru granulomatoza Wegener (BVAS/WG) ca 0, și întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Limita de non-inferioritate predefinită pentru diferența între tratamente a fost de 20 %. Studiul a demonstrat non-inferioritatea tratamentului cu rituximab față de ciclofosfamidă pentru remisiunea completă (RC) la 6 luni (Tabel 7).

Eficacitatea a fost observată atât pentru pacienții nou diagnosticați cât și pentru pacienții cu recădere (Tabel 8).

Tabel 7 Procentul de pacienți care au obținut remisiune completă la 6 luni (populația cu intenție de tratament*)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamidă (n = 98)	Diferența între tratamente (Rituximab-ciclofosfamidă)
Rata	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b Î -3,2 %, 24,3 %) ^a

Î = interval de încredere.

* Situația cea mai nefavorabilă

^a Non-inferioritatea a fost demonstrată deoarece cea mai scăzută valoare (-3.2 %) a fost mai mare decât limita de non-inferioritate predeterminată (-20 %).

^b Indicele de încredere 95,1 % reflectă o creștere de 0,001 alpha la calculul pentru o analiză interimară a eficacității.

Tabel 8 Remisiunea completă la 6 luni definită prin statusul bolii

	Rituximab	Ciclofosfamidă	Diferența (Î 95 %)
Numărul total de pacienți	n = 99	n = 98	
Nou diagnosticați	n = 48	n = 48	
Cu recădere	n = 51	n = 50	
Remisiune completă			
Numărul total de pacienți	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Nou diagnosticați	60,4 %	54,2 %	-4,2 % (-23,6; 15,3)
Cu recădere	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Situația cea mai nefavorabilă se aplică pentru pacienții cu date lipsă

Remisiune completă la 12 luni și 18 luni

În grupul tratat cu rituximab, 48 % dintre pacienți au obținut RC la 12 luni și 39 % dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. În cazul pacienților tratați cu ciclofosfamidă (urmată de azatioprină pentru întreținerea remisiunii complete), 39 % dintre pacienți au obținut remisiune completă la 12 luni, iar 33 % dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. De la luna a 12-a la luna a 18-a, au fost observate în grupul tratat cu rituximab 8 cazuri de recăderi comparativ cu patru în grupul tratat cu ciclofosfamidă.

Repetarea tratamentului cu rituximab

Pe baza opiniei investigatorului, 15 pacienți au utilizat al doilea ciclu de tratament cu rituximab pentru terapia formei recurente a bolii apărută între lunile a 6-a și a 18-a după primul ciclu de tratament cu rituximab. Datele limitate provenite din studiul clinic actual exclud orice concluzii cu privire la eficacitatea ciclurilor ulterioare de tratament cu rituximab la pacienții cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopice.

Continuarea tratamentului cu imunosupresoare poate fi adecvată în special la pacienții cu risc pentru recurență (de exemplu, cu antecedente de recurențe anterioare și granulomatoză cu poliangită, sau la pacienții cu reconstituire de limfocite B în plus față de PR3-ANCA la monitorizare). Atunci când este realizată remisiunea cu rituximab, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului cu imunosupresoare pentru a preveni recurența. Eficacitatea și siguranța rituximab în tratamentul de întreținere nu au fost stabilite.

Evaluări de laborator

Un total de 23/99 (23 %) de pacienți tratați cu rituximab din cadrul studiului clinic au fost HACA pozitivi la 18 luni. Niciunul dintre cei 99 pacienți tratați cu rituximab nu au fost HACA pozitivi la screening. Relevanța clinică a formării HACA la pacienți tratați cu rituximab este neclară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Limfom non-Hodgkin

Pe baza analizei farmacocineticii unei populații de 298 pacienți cu LNH care au primit o singură perfuzie sau mai multe perfuzii de rituximab, în monoterapie sau în combinație cu terapie CHOP (dozele de rituximab administrate variază de la 100 la 500 mg/m²), la populația caracteristică se estimează un clearance nespecific (Cl₁) și clearance specific (Cl₂), cel mai probabil în colaborare cu celulele B sau încărcătura tumorală și compartimentul central al volumului de distribuție (V₁), care au fost de 0,14 l/zi, 0,59 l/zi, respectiv 2,7 l. Timpul median de înjumătățire prin eliminare estimat pentru rituximab a fost de 22 zile (interval de la 6,1 la 52 zile). Numărul inițial al celulelor CD19-pozitive și mărimea leziunilor tumorale măsurabile contribuie la o parte a variabilității Cl₂ al rituximabului în datele de la 161 pacienți care au primit 375 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă pentru 4 doze săptămânale. Pacienții cu număr mai mare de celule CD19-pozitive sau leziuni tumorale au avut un Cl₂ mai mare. Totuși, o mare componentă a variabilității individuale rămâne pentru Cl₂ după corecția pentru numărul celulelor CD19-pozitive sau mărimea leziunii tumorale. V₁ variază prin aria suprafeței corporale (BSA) și terapia CHOP. La această variabilitate a V₁ (27,1 % și 19,0 %) a contribuit media BSA (1,53 până la 2,32 m²), respectiv terapia CHOP concurentă, care au fost relativ scăzute. Vârsta, sexul și statusul de performanță OMS nu au avut efect asupra farmacocineticii rituximabului. Această analiză sugerează că ajustarea dozei de rituximab cu oricare dintre co-variabilele testate se așteaptă să nu determine reduceri semnificative în variabilitatea farmacocineticii sale.

Rituximabul, administrat ca o perfuzie intravenoasă la o doză de 375 mg/m² la intervale săptămânale pentru 4 doze la 203 pacienți cu LNH netratați anterior cu rituximab, a adus un beneficiu al C_{max} medii după a patra perfuzie de 486 μg/ml (interval între 77,5 și 996,6 μg/ml). Rituximabul a fost detectabil în serul pacienților timp de 3-6 luni după terminarea ultimului tratament.

După administrarea de rituximab în doză de 375 mg/m² ca perfuzie intravenoasă la intervale săptămânale pentru 8 doze, la 37 pacienți cu LNH, valoarea medie a C_{max} a crescut cu fiecare perfuzie succesivă, situându-se de la o medie de 243 μg/ml (interval 16-582 μg/ml) după prima perfuzie, până la 550 μg/ml (interval 171-1177 μg/ml) după a opta perfuzie.

Profilul farmacocinetic al rituximabului când este administrat în 6 perfuzii de câte 375 mg/m² în combinație cu 6 cicluri de chimioterapie CHOP a fost similar cu cel observat în cazul administrării rituximabului în monoterapie.

Leucemia limfocitară cronică

Rituximabul a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă la o doză a primului ciclu de 375 mg/m² crescând la 500 mg/m² la fiecare ciclu pentru 5 doze, în asociere cu fludarabina și ciclofosfamidă la pacienții cu LLC. C_{max} medie (N = 15) a fost de 408 μg/ml (interval 97-764 μg/ml) după a cincea perfuzie de 500 mg/m² iar media timpului de înjumătățire terminal a fost de 32 zile (interval 14-62 zile).

Poliartrita reumatoidă

După două perfuzii intravenoase cu rituximab 1000 mg, la diferență de două săptămâni, timpul de înjumătățire mediu terminal a fost de 20,8 zile (interval de la 8,58 la 35,9 zile), clearance-ul sistemic mediu a fost de 0,23 l/zi (interval de la 0,091 la 0,67 l/zi) și volumul de distribuție mediu la starea de echilibru a fost de 4,6 l (interval de la 1,7 la 7,51 l). În urma analizei farmacocinetice a populației pentru aceiași parametri, s-au obținut aceleași valori medii ale clearance-ului sistemic și timpului de înjumătățire, 0,26 l/zi și respectiv, 20,4 zile. Analiza farmacocinetică a populației a arătat că BSA și sexul sunt cele mai importante co-variabile, ce explică variabilitatea individuală a parametrilor farmacocinetici. După ajustarea BSA, subiecții de sex masculin au avut un volum mai mare de distribuție și un clearance mai rapid comparativ cu subiecții de sex feminin. Diferențele farmacocinetice datorate sexului nu sunt considerate clinic relevante și nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Farmacocinetica rituximabului a fost evaluată după administrarea intravenoasă a două doze de 500 mg și 1000 mg în zilele 1 și 15 din patru studii clinice. În toate aceste studii, farmacocinetica rituximabului a fost proporțională cu doza în intervalul de doze limită studiat. C_{max} medie pentru rituximabul seric după prima perfuzie a fost cuprinsă între 157 până la 171 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și între 298 până la 341 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} medie variază între 183 până la 198 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și între 355 până la 404 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este cuprins între 15 și 16 zile pentru grupul cu doza de 2 x 500 mg și între 17 și 21 zile pentru grupul cu doza de 2 x 1000 mg. C_{max} medie a fost pentru ambele doze cu 16 până la 19 % mai mare după a doua perfuzie, comparativ cu prima perfuzie.

Farmacocinetica rituximab a fost evaluată după administrarea i.v. a două doze de 500 mg și 1000 mg după reluarea tratamentului în a doua serie. C_{max} medie pentru rituximabul seric după prima perfuzie este cuprinsă între 170 până la 175 $\mu\text{g/ml}$ pentru o doză de 2 x 500 mg și între 317 până la 370 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} a fost de 207 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 377 până la 386 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare după a doua perfuzie, la a doua serie de tratament, a fost de 19 zile pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 21 și 22 zile pentru doza de 2 x 1000 mg. Parametrii farmacocinetici pentru rituximab au fost comparabili pe parcursul celor două serii de tratament.

Pentru populația cu răspuns inadecvat la anti-TNF, parametrii farmacocinetici (PK), după schema terapeutică cu aceeași doză (2 x 1000 mg, IV, la interval de două săptămâni), au fost similari, cu o concentrație plasmatică medie maximă de 369 $\mu\text{g/ml}$ și un timp de înjumătățire terminal mediu de 19,2 zile.

Granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică a populației provenind de la 97 pacienți cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li s-a administrat 375 mg/m^2 rituximab o dată pe săptămână timp de patru administrații, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat a fost de 23 zile (interval, de la 9 la 49 zile). Clearance-ul mediu al rituximabului și volumul de distribuție au fost de 0,313 l/zi (interval, de la 0,116 la 0,726 l/zi) și respectiv 4,50 l (interval de la 2,25 la 7,39). Parametrii farmacocinetici ai rituximabului la acești pacienți par similari cu cei observați la pacienți cu poliartrita reumatoidă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rituximab a demonstrat o specificitate accentuată pentru antigenul CD20 de pe celulele B. Studiile de toxicitate efectuate pe maimuțele cynomolgus nu au arătat alt efect decât depleția farmacologică așteptată a celulelor B în circulația periferică și în țesuturile limfatice.

Studiile de toxicitate, efectuate pe maimuțele cynomolgus, cu doze până la 100 mg/kg rituximab (tratament în zilele de gestație 20-50) au arătat că nu există toxicitate asupra fătului. Totuși, depleția farmacologică a celulelor B dependentă de doză a fost observată în organele limfoide ale fătului, care a persistat în perioada post-natală și a fost asociată cu o scădere a nivelului IgG la nou-născuții afectați. Numărul celulelor B revine la normal la aceste animale, în decurs de 6 luni de la naștere și nu compromise reacția de imunizare.

Nu s-au efectuat teste standard pentru investigarea mutagenezei, deoarece asemenea teste nu sunt relevante pentru această moleculă. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al rituximabului.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a determina efectele rituximabului asupra fertilității. În studiile de toxicitate generală la maimuțele cynomolgus nu au fost observate efecte negative asupra organelor de reproducere la masculi sau la femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Citrat trisodic dihidrat
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu s-au constatat incompatibilități între rituximab și clorura de polivinil sau pungile de polietilenă sau seturile de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Medicament nediluat

Soluția perfuzabilă preparată de rituximab este stabilă fizic și chimic 24 ore la 2 °C – 8 °C și ulterior 12 ore la temperatura camerei (care să nu depășească 30°C).

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie administrată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condițiile și timpul de depozitare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluția se face în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I, cu dop din cauciuc butilic, care conțin 100 mg rituximab în 10 ml. Cutie cu 2 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Rituzena este disponibil în flacoane pentru o doză unică, apirogene, fără conservanți, sterile.

Se extrage cantitatea necesară de Rituzena în condiții aseptice și se diluează până la o concentrație calculată de rituximab de 1 până la 4 mg/ml, într-o pungă de perfuzie sterilă, apirogenă, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, (0,9 %) sau D-Glucoză 5 % în apă. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a evita formarea de spumă. Se va asigura sterilitatea soluțiilor preparate. Deoarece medicamentul nu conține niciun fel de conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, va trebui respectată tehnica aseptică. Înaintea administrării, medicamentele administrate parenteral trebuie examinate vizual, pentru a constata prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1206/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rituzena 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține rituximab 500 mg.

Fiecare ml de concentrat conține rituximab 10 mg.

Rituximab este un anticorp monoclonal chimeric uman/șoarece, produs prin inginerie genetică ce reprezintă o imunoglobulină glicozilată, cu regiuni constante de IgG1 uman și cu secvențe regionale variabile de lanțuri murine ușoare și grele. Anticorpul este produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și schimb de ioni, incluzând procedee specifice de inactivare virală și îndepărtare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rituzena este utilizat la adulți pentru următoarele indicații:

Limfom non-Hodgkin (LNH)

Rituzena este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular stadiul III-IV, netratați anterior, în asociere cu chimioterapie.

Monoterapie cu TruximaRituzena este indicată pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular stadiul III-IV, chimioresistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie.

Rituzena este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în asociere cu chimioterapie CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon).

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

Rituzena în asociere cu chimioterapie este indicat pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și cea cu recăderi/refractoră. Sunt disponibile numai date limitate de eficacitate și siguranță pentru pacienții tratați anterior cu anticorpi monoclonali inclusiv Rituzena sau pacienții refractari la tratament anterior cu Rituzena plus chimioterapie.

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică

Rituzena, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este indicat pentru inducerea remisiunii la pacienții adulți cu granulomatoză cu poliangită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangită microscopică (MPA).

4.2 Doze și mod de administrare

Rituzena trebuie administrat sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății și într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare (vezi pct. 4.4).

Premedicația constând dintr-un antipiretic și un antihistaminic, de exemplu paracetamol și difenhidramină, trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei perfuzii de Rituzena.

La pacienții cu limfomul non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică, premedicația cu glucocorticoizi trebuie luată în considerare dacă Rituzena nu este administrat în asociere cu chimioterapie care conține glucocorticoizi.

La pacienții cu granulomatoză cu poliangită (Wegener) sau poliangită microscopică (MPA), înainte de administrarea primei perfuzii de Rituzena se recomandă tratament cu metilprednisolon administrat intravenos timp de 1 până la 3 zile în doză de 1000 mg pe zi (ultima doză de metilprednisolon poate fi administrată în aceeași zi cu prima perfuzie de Rituzena). Acest tratament trebuie continuat cu prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (fără a depăși 80 mg/zi și scăzut treptat cât mai rapid posibil pe baza necesității clinice), în timpul și după tratamentul cu Rituzena.

Doze

Limfom non-Hodgkin

Limfom folicular non-Hodgkin

Terapie asociată

Doza recomandată de Rituzena în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul de inducție la pacienții netratați anterior sau pacienți cu limfom folicular refractar/recidivat este: 375 mg/m² suprafață corporală pe ciclu, pentru 8 cicluri.

Rituzena trebuie administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie, după administrarea intravenoasă a componentei glucocorticoide a chimioterapiei, dacă este cazul.

Monoterapie

- Limfom folicular refractar/recidivat

Doza recomandată de Rituzena în monoterapie utilizat ca tratament de inducție pentru pacienții adulți cu limfom folicular stadiul III–IV, chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni.

Pentru repetarea tratamentului cu Rituzena în monoterapie pentru pacienții care au răspuns la tratamentul anterior cu Rituzena în monoterapie pentru limfomul folicular refractar/recidivat, doza recomandată este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni (vezi pct. 5.1).

Limfom non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B

Rituzena trebuie utilizat în asociere cu chimioterapia CHOP. Doza recomandată este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie pentru 8 cicluri, după

administrarea perfuziei intravenoase a componentei glucocorticoide a CHOP. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Rituzena în asociere cu alte tipuri de chimioterapie în limfomul non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de Rituzena. Atunci când Rituzena se administrează în asociere cu chimioterapie, trebuie aplicată schema standard de reduceri a dozei pentru medicamentele chimioterapice.

Leucemie limfocitară cronică

Pentru reducerea riscului sindromului de liză tumorală la pacienții cu LLC, este recomandată profilaxia cu hidratare corespunzătoare și administrarea de uricostatice începând cu 48 de ore înainte de inițierea tratamentului. Pentru pacienții cu LLC, având numărul de limfocite $> 25 \times 10^9/l$, este recomandat să se administreze 100 mg prednison/prednisolon intravenos puțin înaintea perfuziei cu Rituzena pentru a scădea rata și severitatea reacțiilor acute datorate perfuziei și/sau sindromului de eliberare de citokine.

Doza recomandată de Rituzena în asociere cu chimioterapie pentru pacienți tratați anterior și cei cu recăderi/refractari la tratament este de 375 mg/m^2 suprafață corporală administrată în ziua 0 a primului ciclu de tratament urmată de o doză de 500 mg/m^2 suprafață corporală administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior, pentru 6 cicluri în total. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia cu Rituzena.

Granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică

Pacienții tratați cu Rituzena trebuie să primească cardul de monitorizare al pacientului la fiecare perfuzie.

Doza recomandată de Rituzena pentru inducerea tratamentului de remisiune a granulomatozei cu poliangeită și al poliangitei microscopice este de 375 mg/m^2 suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni (în total patru perfuzii).

La pacienții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică se recomandă profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PCP) în timpul și după tratamentul cu Rituzena, după cum este cazul.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vârsta > 65 ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rituzena la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Soluția preparată de Rituzena trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o linie venoasă specifică. Nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Pacienții vor fi monitorizați cu atenție pentru a se depista instalarea sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4). În cazul pacienților care prezintă manifestări ale unor reacții severe, în special dispnee severă, bronhospasm sau hipoxie, perfuzia trebuie întreruptă imediat. Pacienții cu limfom non-Hodgkin trebuie apoi evaluați pentru depistarea dovezilor de sindrom de liză tumorală, incluzând teste de laborator adecvate și radiografii toracice pentru a se verifica existența unei infiltrații pulmonare. În cazul tuturor pacienților, perfuzia nu va fi reluată până la remisiunea completă a tuturor simptomelor și

normalizarea valorilor testelor de laborator și rezultatelor radiografiei. În această etapă, perfuzia poate fi reluată cu cel mult jumătate din viteza anterioară. În cazul în care se manifestă aceleași reacții adverse grave, se va lua în considerare întreruperea tratamentului, pe baza evaluării individuale.

Reacții cauzate de perfuzie (IRR) ușoare și moderate (pct. 4.8) răspund, în general, la reducerea vitezei de perfuzie. Viteza de perfuzie poate fi crescută după ameliorarea simptomelor.

Prima perfuzie

Viteza de perfuzie inițială recomandată este de 50 mg/oră; după primele 30 minute, aceasta poate fi crescută treptat cu câte 50 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Perfuziile ulterioare

Toate indicațiile

Dozele ulterioare de Rituzena pot fi perfuzate inițial cu o viteză de 100 mg/oră și crescută apoi cu câte 100 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

4.3 Contraindicații

Contraindicații pentru utilizarea în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Contraindicații pentru utilizarea în poliartrita reumatoidă, granulomatoza cu poliangită și poliangita microscopică

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Insuficiență cardiacă severă (clasa IV New York Heart Association) sau boală cardiacă necontrolată, severă (vezi pct. 4.4 pentru informații privind alte boli cardiovasculare).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate (sau menționate) în mod clar în fișa pacientului.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Toți pacienții tratați cu rituximab pentru poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică trebuie să primească un card de atenționare al pacientului la fiecare perfuzie. Cardul de atenționare conține informații importante de siguranță pentru pacienți privind riscul potențial crescut de infecții, inclusiv LMP.

Au fost raportate cazuri foarte rare de LMP letală ca urmare a utilizării rituximabului. Pacienții trebuie

să fie monitorizați la intervale regulate pentru orice simptom neurologic nou sau agravat sau semne care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă este suspectată o LMP, doza ulterioară nu trebuie administrată până când LMP este exclusă. Medicul trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele sunt sugestive pentru disfuncția neurologică și dacă sunt, trebuie văzut dacă aceste simptome sunt posibil sugestive pentru LMP. Efectuarea unui consult de către un neurolog trebuie considerată ca fiind indicată clinic.

Dacă există orice îndoială, trebuie luate în considerare noi evaluări, inclusiv investigare RMN preferabil cu contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN-ul virusului JC și evaluări neurologice repetate.

Medicul trebuie să fie atent în special la simptomele sugestive pentru LMP pe care pacientul ar putea să nu le observe (de exemplu simptome cognitive, neurologice sau psihice). Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își informeze despre tratamentul lor partenerii sau persoanele care îi îngrijesc întrucât aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

Dacă un pacient manifestă LMP, tratamentul cu rituximab trebuie întrerupt permanent.

După reechilibrarea imunitară la pacienții imunocompromiși cu LMP, a fost observată o stabilizare sau îmbunătățirea stării pacienților. Rămâne necunoscut dacă descoperirea precoce a LMP sau suspendarea terapiei cu rituximab poate duce la stabilizare similară sau rezultat îmbunătățit.

Limfom non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică

Reacții cauzate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu apariția de reacții legate de administrare/perfuzie care pot fi legate de eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Este posibil ca sindromul de eliberare de citokine să nu poată fi deosebit din punct de vedere clinic de reacțiile de hipersensibilitate acută.

Acest grup de reacții care include sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală și reacții anafilactice și de hipersensibilitate, este descris mai jos.

În perioada ulterioară punerii pe piață a formei farmaceutice cu administrare intravenoasă a rituximabului, au fost raportate reacții severe legate de perfuzie cu evoluție letală, cu un interval de debut variind de la 30 minute la 2 ore de la începerea primei perfuzii de rituximab administrat intravenos. Ele au fost caracterizate de evenimente pulmonare și în unele cazuri, au inclus liză tumorală rapidă și caracteristici ale sindromului de liză tumorală, la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, hipotensiune arterială, urticarie, angioedem și alte simptome (vezi pct. 4.8).

Sindromul sever de eliberare de citokine se caracterizează prin dispnee marcată, adesea însoțită de bronhospasm și hipoxie la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, urticarie și angioedem. Acest sindrom poate fi asociat cu unele caracteristici ale sindromului de liză tumorală ca de exemplu hiperuricemie, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, insuficiență renală acută, creșterea lactat dehidrogenazei (LDH) și poate fi asociat cu insuficiență respiratorie acută și deces. Insuficiența respiratorie acută poate fi însoțită de evenimente precum infiltrația interstițială pulmonară sau edem, vizibile la radiografia toracică. Acest sindrom se manifestă adesea în interval de una sau două ore de la începerea primei perfuzii. Pacienții cu insuficiență respiratorie în antecedente sau cei cu infiltrație tumorală pulmonară pot prezenta un risc crescut și trebuie tratați cu o atenție deosebită. În cazul pacienților care dezvoltă un sindrom sever de eliberare de citokine, se va întrerupe imediat perfuzia (vezi pct. 4.2) și se va administra un tratament simptomatic intensiv. Dat fiind faptul că ameliorarea inițială a simptomelor clinice poate fi urmată de o deteriorare, pacienții trebuie atent monitorizați până când sindromul de liză tumorală și infiltrația pulmonară se vor stabiliza sau vor dispărea. Tratamentul ulterior al pacienților după remisiunea completă a semnelor și simptomelor a avut rareori ca rezultat repetarea sindromului sever de eliberare de citokine.

Pacienții cu o încărcătură tumorală mare sau cu un număr mare de celule maligne circulante ($\geq 25 \times 10^9/l$), cum sunt pacienții cu LLC, care în mod special prezintă un risc mai mare de

manifestare a unui sindrom sever de eliberare de citokine, trebuie să fie tratați numai cu maximă prudență. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați foarte atent pe tot parcursul primei perfuzii. La acești pacienți se va avea în vedere utilizarea unei viteze reduse a perfuziei la prima administrare sau o împărțire a dozei pe durata a două zile în timpul primului ciclu și pentru orice cicluri ulterioare dacă numărul de limfocite este încă $> 25 \times 10^9/l$.

La 77 % dintre pacienții tratați cu rituximab au fost observate reacții adverse legate de administrarea perfuziei de toate tipurile (inclusiv sindromul de eliberare de citokine însoțit de hipotensiune arterială și bronhospasm la 10 % dintre pacienți) vezi pct. 4.8. Aceste simptome sunt în general reversibile ca urmare a întreruperii perfuziei cu rituximab și administrării unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional, a oxigenului, a unei soluții saline administrate intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pentru reacțiile severe se vor consulta datele de mai sus referitoare la sindromul de eliberare de citokine.

Au fost raportate reacții anafilactice și alte reacții de hipersensibilitate, ca urmare a administrării intravenoase de proteine. Spre deosebire de sindromul de eliberare de citokine, reacțiile de hipersensibilitate apar, de obicei, la câteva minute de la debutul perfuziei. Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să se afle la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul apariției unei reacții alergice în timpul administrării rituximab. Manifestările clinice ale anafilaxiei pot fi similare celor ale sindromului de eliberare de citokine (descrie mai sus). Reacțiile atribuite hipersensibilității au fost constatate mai rar decât cele atribuite eliberării de citokine.

Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă.

Întrucât în decursul administrării rituximab poate să apară hipotensiune arterială, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de începerea administrării medicamentului.

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu rituximab au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace și/sau chimioterapie cardiotoxică trebuie atent monitorizați.

Toxicitate hematologică

Deși rituximab în monoterapie nu are potențial mielosupresiv, se va acorda o atenție deosebită atunci când se preconizează administrarea tratamentului unor pacienți la care numărul neutrofilelor este $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, întrucât experiența clinică referitoare la această categorie de pacienți este limitată. Rituximabul a fost utilizat pentru tratamentul a 21 pacienți care au fost supuși transplantului autolog de măduvă osoasă și la alte grupuri de risc cu funcție medulară presupus redusă, fără a se constata mielotoxicitate.

În timpul terapiei cu rituximab trebuie să se monitorizeze regulat hemograma completă, inclusiv verificarea numărului neutrofilelor și trombocitelor.

Infecții

În timpul tratamentului cu rituximab se pot produce infecții serioase, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). Rituximab nu trebuie administrat la pacienții cu o infecție activă, severă (de exemplu tuberculoză, sepsis și infecții oportuniste, vezi pct. 4.3).

Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu rituximab la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispute ulterior pacienții la infecții grave (vezi pct. 4.8).

La subiecții aflați în tratament cu rituximab, s-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv hepatită fulminantă finalizată cu deces. Totodată, majoritatea subiecților erau expuși și la chimioterapie citotoxică. Informații limitate provenite dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți cu

LLC refractară/cu recăderi sugerează că tratamentul cu rituximab poate avea drept efect și înrăutățirea rezultatului infecțiilor primare cu virusul hepatitei B. Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul rituximab, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul rituximab. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în timpul utilizării după punerea pe piață a rituximabului în LNH și LLC (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților au primit rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu rituximab nu a fost studiată pentru pacienții cu LNH și LLC, de aceea vaccinurile virale vii nu sunt recomandate. Pacienții tratați cu rituximab pot primi vaccinuri inactivate. Totuși, cu vaccinurile inactivate, ratele de răspuns pot fi scăzute. Într-un studiu nerandomizat, pacienții cu LNH cu grad scăzut cu recidivă care au primit rituximab în monoterapie când au fost comparați cu grupurile de control cu voluntari sănătoși netratați, au avut o rată de răspuns mai scăzută la vaccinarea rapel antitetanic (16 % vs. 81 %) și la neoantigenul Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 76 % la o determinare de 2 ori mai mare a titrului de anticorpi). Pentru pacienții cu LLC sunt presupuse rezultate similare luând în considerare asemănările dintre cele două afecțiuni, dar aceasta nu a fost investigată în studii clinice.

Media titrurilor de anticorpi împotriva unui grup de antigeni (*Streptococcus pneumoniae*, virus gripal A, parotidită epidemică, rubeolă, varicelă) înainte de tratament s-a menținut pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după tratamentul cu rituximab.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea rituximab, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică

Populația cu poliartrită reumatoidă care nu a fost tratată cu metotrexat (MTX)

La pacienții care nu au fost tratați cu MTX nu este recomandată administrarea de rituximab deoarece nu a fost stabilită o relație beneficiu-risc favorabilă.

Reacții cauzate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacții cauzate de perfuzie (IRR), ce pot fi asociate cu eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Premedicația constând dintr-un medicament analgetic/antipiretic și un medicament antihistaminic trebuie întotdeauna administrată înainte fiecărei perfuzii de rituximab. În poliartrita reumatoidă, premedicația cu glucocorticoizi trebuie, de asemenea, administrată înainte fiecărei perfuzii de rituximab pentru a reduce frecvența și severitatea IRR (vezi pct. 4.2 și 4.8).

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate la pacienți cu poliartrită reumatoidă, IRR severe, finalizate cu deces. În poliartrita reumatoidă, majoritatea evenimentelor cauzate de perfuzie raportate în studiile clinice au fost de severitate ușoară până la moderată. Cele mai frecvente simptome au fost reacțiile alergice cum ar fi cefalee, prurit, iritație faringiană, hiperemie facială, erupție cutanată, urticarie, hipertensiune arterială și pirexie. În general, proporția pacienților care au prezentat orice reacție determinată de perfuzie a fost mai mare după prima perfuzie decât după următoarea perfuzie a oricărei serii de tratament. Incidența IRR a scăzut cu următoarele serii de tratament (vezi pct. 4.8). Reacțiile raportate au fost, de obicei, reversibile la reducerea vitezei de perfuzare sau a întreruperii

perfuziei de rituximab și administrarea unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional, a oxigenului, a unei soluții saline administrată intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare trebuie atent monitorizați. În funcție de severitatea IRR și de măsurile ce trebuie luate, tratamentul cu rituximab trebuie întrerupt temporar sau permanent. În cele mai multe cazuri, perfuzia poate fi reluată cu o viteză redusă cu 50 % (de exemplu, de la 100 mg/oră la 50 mg/oră), după remiterea completă a simptomelor.

Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să fie la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul unor asemenea manifestări, în timpul administrării rituximab.

Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării rituximab la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată (NYHA, clasa III) sau boală cardiovasculară necontrolată, severă. La pacienții tratați cu rituximab s-a observat că afecțiunile cardiace ischemice preexistente devin simptomatice, cum ar fi angina pectorală și, de asemenea, s-au observat fibrilație atrială și flutter. Ca urmare, la pacienții cu antecedente cardiace cunoscute și la cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare, riscul complicațiilor cardiovasculare ca urmare a reacțiilor cauzate de perfuzie trebuie luat în considerare înaintea inițierii tratamentului cu rituximab și pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul administrării. Deoarece hipotensiunea arterială poate să apară în timpul perfuziei cu rituximab, trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului antihipertensiv cu 12 ore înaintea perfuziei cu rituximab.

IRR la pacienții cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică au fost similare cu cele observate în studiile clinice la pacienții cu poliartrită reumatoidă (vezi pct. 4.8).

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu rituximab au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace trebuie atent monitorizați (vezi Reacții cauzate de perfuzie, de mai sus).

Infecții

Pe baza mecanismului de acțiune al rituximab și cunoscând faptul că celulele B joacă un rol important în menținerea unui răspuns imun normal, pacienții prezintă un risc crescut de infecții după tratamentul cu rituximab (vezi pct. 5.1). În timpul tratamentului cu rituximab pot apărea infecții grave, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). Rituximab nu se administrează la pacienții cu infecții severe, active (de exemplu tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis, vezi pct. 4.3) sau la pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, în cazurile în care valorile CD4 sau CD8 sunt foarte scăzute). Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu rituximab la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispute ulterior pacienții la infecții grave, de exemplu, hipogamaglobulinemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă determinarea valorilor imunoglobulinelor înaintea inițierii tratamentului cu rituximab.

Pacienții care raportează semne și simptome de infecție după terapia cu rituximab trebuie evaluați cu promptitudine și tratați corespunzător. Înaintea administrării unei cure ulterioare de rituximab, pacienții trebuie reevaluați pentru identificarea oricărui risc potențial de infecții.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) letală ca urmare a utilizării rituximabului pentru tratamentul poliartritei reumatoide și afecțiunilor autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Infecții cu hepatita B

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li se administrează rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, incluzând cazuri cu rezultat letal.

Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul rituximab, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul rituximab. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Neutropenie cu debut întârziat

Înainte de fiecare serie de tratament cu rituximab, în mod regulat până la 6 luni după întreruperea tratamentului și la apariția semnelor sau simptomelor de infecție, trebuie măsurate valorile neutrofilelor din sânge (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea rituximab, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Imunizare

Înainte de tratamentul cu rituximab, medicii trebuie să reevalueze statusul vaccinării pacienților și să urmeze ghidurile curente de imunizare. Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de prima administrare de rituximab.

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu rituximab nu a fost studiată. De aceea, vaccinarea cu vaccinuri virale vii atenuate nu este recomandată în timpul terapiei cu rituximab sau în timpul depleției de celule B periferice.

Pacienții tratați cu rituximab pot primi vaccinuri inactivate. Totuși, ratele de răspuns cu vaccinuri inactivate pot fi scăzute. Într-un studiu clinic randomizat, pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab și metotrexat au avut rate de răspuns comparabile la rapelul antitetanic (39 % vs. 42 %), rate scăzute la vaccinul pneumococic polizaharidic (41 % vs. 82 % la cel puțin 2 serotipuri de anticorpi pneumococici) și neoantigenul KLH (47 % vs. 53 %), administrate la 6 luni după tratamentul cu rituximab, comparativ cu pacienții care au primit numai metotrexat. Dacă sunt necesare vaccinuri inactivate în timpul terapiei cu rituximab, acestea trebuie finalizate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea următoarei cure de rituximab.

În experiența globală de tratament repetat cu rituximab pe durata unui an în poliartrita reumatoidă, proporțiile de pacienți cu titruri pozitive de anticorpi împotriva *S. pneumoniae*, gripei, ruzeolei, varicelei și anatoxinei tetanice au fost în general similare cu proporțiile la momentul inițial.

Utilizarea concomitentă/secvențială a altor DMARD în poliartrita reumatoidă

Utilizarea concomitentă de rituximab și medicații antireumatice, altele decât cele specificate în indicațiile și dozele pentru poliartrita reumatoidă, nu este recomandată.

Nu există date suficiente din studiile clinice pentru o evaluare completă a siguranței utilizării secvențiale a altor DMARD (inclusiv inhibitori TNF) după terapia cu rituximab (vezi pct. 4.5). Datele disponibile indică faptul că rata infecțiilor relevante clinic este neschimbată când aceste terapii sunt utilizate la pacienții tratați anterior cu rituximab, totuși pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor de infecție, dacă se administrează agenți biologici și/sau DMARD după terapia cu rituximab.

Malignitate

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu rituximab în poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.8), datele actuale nu par să sugereze un risc crescut de malignitate. Cu toate acestea, în acest moment nu poate fi exclus riscul dezvoltării tumorilor solide.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În prezent, există date limitate referitoare la posibile interacțiuni medicamentoase ale rituximab.

La pacienții cu LLC, administrarea concomitentă cu rituximab nu pare a avea efect asupra farmacocineticii fludarabinei sau ciclofosfamidei. În plus, nu a existat niciun efect aparent al fludarabinei și ciclofosfamidei asupra farmacocineticii rituximabului.

Administrarea concomitentă cu metotrexat nu are efect asupra farmacocineticii rituximabului la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Pacienții cu titruri de anticorpi umani anti-șoarece sau anticorpi umani anti-chimerici (HAMA/HACA) pot dezvolta reacții alergice sau de hipersensibilitate atunci când li se administrează alți anticorpi monoclonali pentru diagnostic sau tratament.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, 283 pacienți au primit ulterior terapie cu un DMARD biologic după terapia cu rituximab. La acești pacienți rata infecțiilor clinic relevante în timpul terapiei cu rituximab a fost de 6,01 din 100 pacienți pe an, comparativ cu 4,97 din 100 pacienți pe an după terapia cu un DMARD biologic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Datorită timpului mare de retenție a rituximabului la pacienții cu depleție a celulelor B, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 12 luni după tratamentul cu rituximab.

Sarcina

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează bariera feto-placentară. Numărul de celule B la nou-născuții umani, după expunerea maternă la rituximab, nu a fost analizat în studiile clinice. Deși nu există date adecvate și bine controlate din studii la femei gravide, totuși, au fost raportate depleție tranzitorie a celulelor B și limfocitopenie la unii sugari ai căror mame au fost expuse la rituximab în timpul sarcinii. Efecte similare au fost observate în studiile la animale (vezi pct. 5.3). Din aceste motive, rituximab nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiile posibile justifică riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rituximab este excretat în laptele matern. Totuși, dat fiind faptul că IgG matern se excretă în lapte și rituximab a fost detectat în laptele maimuțelor care alăptează, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu rituximab și timp de 12 luni după încheierea tratamentului cu rituximab.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au relevat efecte negative ale rituximabului asupra organelor de reproducere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele rituximab asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deși activitatea farmacologică și reacțiile adverse constatate până în prezent sugerează faptul că rituximabul nu ar avea vreo influență sau ar avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță (limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică)

Profilul general de siguranță pentru rituximab în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică se bazează pe datele pacienților din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. Acești pacienți au fost tratați fie cu rituximab în monoterapie (ca terapie de inducție sau terapie de întreținere după terapia de inducție) sau în asociere cu chimioterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate la pacienții tratați cu rituximab au fost IRR care au apărut la majoritatea pacienților în timpul primei perfuzii. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie scade substanțial cu perfuziile ulterioare și este mai mică de 1 % după opt doze de rituximab.

În timpul studiilor clinice, evenimentele infecțioase (predominant bacteriene și virale) au apărut la aproximativ 30-55 % dintre pacienții cu LNH și la 30-50 % dintre pacienții cu LLC.

Cele mai frecvent raportate sau observate reacții adverse grave au fost:

- IRR (incluzând sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală¹, vezi pct. 4.4.
- Infecțiile, vezi pct. 4.4.
- Evenimentele cardiovasculare, vezi pct. 4.4.

Alte RA grave raportate au inclus reactivarea hepatitei B și LMP (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele RA raportate la rituximab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt listate în Tabelul 1. În cadrul oricărui grup de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

RA identificate numai în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată sunt enumerate sub “cu frecvență necunoscută”.

Tabel 1 RA raportate în studii clinice sau în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață la pacienții cu LNH și LLC tratați cu rituximab în monoterapie/întreținere sau în asociere cu chimioterapie

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecții bacteriene, infecții virale, +bronșite	sepsis, +pneumonie, +infecție febrilă, +herpes zoster, +infecții ale tractului respirator, infecții fungice, infecții de etiologie necunoscută, +bronșite acute, +sinuzite, hepatită B ¹		infecții virale grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie, leucopenie, +neutropenie febrilă, +trombocitopenie	anemie, +pancitopenie, +granulocitopenie	tulburări de coagulare, anemie aplastică, anemie hemolitică, limfadenopatie		creșterea tranzitorie a valorilor serice de IgM ³	neutropenie tardivă ³
Tulburări ale sistemului imunitar	reații datorate perfuziei ⁴ , angioedem	hipersensibilitate		anafilaxie	sindrom de liză tumorală, sindrom de eliberare de citokine ⁴ , boala serică	trombocitopenie reversibilă acută asociată perfuziei ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, scădere în greutate, edem periferic, edem facial, creșterea valorilor LDH, hipocalcemie				
Tulburări psihice			depresie, nervozitate			
Tulburări ale sistemului nervos		parestezie, hipoestezie, agitație, insomnie, vasodilatație, ametele, anxietate	disgeuzie		neuropatie periferică, paralizia nervului facial ⁵	neuropatie cerebrală, pierderea altor simțuri ⁵
Tulburări oculare		tulburări de lacrimație, conjunctivită			pierdere severă a vederii ⁵	
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus, otalgie				pierderea auzului ⁵
Tulburări cardiace		+infarct miocardic ⁴ și ⁶ , aritmie, +fibrilație atrială, tahicardie, +tulburări cardiace	+insuficiență ventriculară stângă, +tahicardie supraventriculară, +tahicardie ventriculară, +angină pectorală, +ischemie miocardică, bradicardie	tulburări cardiace grave ⁴ și ⁶	insuficiență cardiacă ⁴ și ⁶	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială			vasculită (predominant cutanată), vasculită leucocitoclastică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		bronhospasm ⁴ , tulburări respiratorii, dureri toracice, dispnee, intensificarea tusei, rinită	astm bronșic, bronșiolită obliterantă, tulburări pulmonare, hipoxie	afecțiuni pulmonară interstițială ⁷	insuficiență respiratorie ⁴	infiltrate pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	greață	vărsături, diaree, dureri abdominale, disfagie, stomatită, constipație, dispepsie, anorexie, iritație faringiană	distensie abdominală		perforație gastro-intestinală ⁷	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupție cutanată, alopecie	urticarie, transpirații, transpirații nocturne, afecțiuni cutanate			afecțiuni cutanate buloase severe, sindrom Stevens-Johnson necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) ⁷	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		hipertonie, mialgie, artralgie, dorsalgii, dureri cervicale, durere				
Tulburări renale și ale căilor urinare					insuficiență renală ⁴	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, frison, astenie, cefalee	durere la nivelul tumorii, hiperemie facială, stare generală de rău, sindrom pseudo-gripal, ⁺ oboseală, ⁺ frison, ⁺ insuficiență multiplă de organe ⁴	durere la locul de perfuzie			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgG					

Pentru fiecare termen, calcularea frecvenței s-a bazat pe reacțiile de toate gradele (de la ușoare la severe), cu excepția termenilor marcați cu "+" pentru care calcularea frecvenței s-a bazat numai pe reacții severe ($\geq$ grad 3 NCI criterii comune de toxicitate). Au fost raportate numai reacțiile cu cea mai mare frecvență din studiile clinice.

¹ include reactivări și infecții primare; frecvența s-a bazat pe schema R-FC în LL1 sau recăderi/refractoră

² vezi de asemenea pct. infecții de mai jos

³ vezi de asemenea pct. reacții adverse hematologice de mai jos

⁴ vezi de asemenea pct. reacții datorate perfuziei de mai jos. Rar au fost raportate cazuri letale

⁵ semne și simptome ale neuropatiei cerebrale apărute la momente diferite până la câteva luni după terminarea terapiei cu rituximab

⁶ observate în principal la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și/sau chimioterapie cardiotoxică și au fost asociate mai ales cu reacții cauzate de perfuzie

⁷ include cazuri letale

Următorii termeni au fost raportați ca evenimente adverse în timpul studiilor clinice, totuși, au fost raportați cu o incidență similară sau mai scăzută în brațele cu rituximab comparativ cu brațele de control: hematotoxicitate, infecție neutropenică, infecția tractului urinar, tulburări senzoriale, piroxie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Semne și simptome sugestive ale unei reacții cauzate de perfuzie au fost raportate la mai mult de 50 % dintre pacienții din studiile clinice și au fost predominant observate în timpul primei perfuzii, de obicei în primele două ore. Aceste simptome au cuprins în principal febră, frisoane, rigiditate. Alte simptome au inclus hiperemie facială, angioedem, bronhospasm, vărsături, greață, urticarie/erupție cutanată, fatigabilitate, cefalee, iritație faringiană, rinită, prurit, durere, tahicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, dispnee, dispepsie, astenie și aspecte ale sindromului de liză tumorală. Reacții grave cauzate de perfuzie (cum ar fi bronhospasm, hipotensiune arterială) au apărut la până la 12 % dintre cazuri. Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă. Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, ca de exemplu angina pectorală sau insuficiența cardiacă congestivă sau tulburări cardiace grave (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, fibrilație atrială), edemul pulmonar, insuficiență multiplă de organe, sindromul de liză tumorală, sindromul de eliberare de citokine, insuficiența renală și insuficiența respiratorie au fost raportate cu frecvență mai mică sau necunoscută. Incidența simptomelor cauzate de perfuzie a scăzut substanțial cu perfuziile ulterioare și apare la < 1 % dintre pacienți până la ciclul opt de terapie cu rituximab.

Infecții

Rituximabul a indus scăderea numărului celulelor B la 70-80 % din pacienți, dar a fost asociată cu o scădere a nivelului imunoglobulinelor serice doar la un număr mic de pacienți.

Infecții localizate cu candida și Herpes zoster au fost raportate cu o incidență mai mare în brațul care conține rituximab din studiile randomizate. Infecții grave au fost raportate la aproximativ 4 % dintre pacienți tratați cu rituximab în monoterapie. Frecvențe mai mari de infecții generale, inclusiv infecții de grad 3 sau 4, au fost observate în timpul tratamentului de întreținere cu rituximab de până la 2 ani comparativ cu observația. În decursul unei perioade de tratament de 2 ani, nu s-a raportat o toxicitate cumulativă în ceea ce privește infecțiile. În plus, alte infecții virale grave, fie noi, reactivate sau agravate, dintre care unele au fost letale, au fost raportate în timpul tratamentului cu rituximab. Majoritatea pacienților au fost tratați cu rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem. Exemple de aceste infecții virale grave sunt infecțiile determinate de virusuri herpetice (Citomegalovirus, Virus Varicelo-Zosterian și Virus Herpes Simplex), virusul JC (leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)) și virusul hepatitic C. În studiile clinice au fost raportate, de asemenea, cazuri de LMP letală apărută după progresia bolii și repetarea tratamentului. Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, majoritatea acestora fiind la pacienții la care s-a administrat rituximab în asociere cu chimioterapie citotoxică. La pacienții cu LLC cu recăderi/refractară, incidența infecției cu virus hepatic B grad 3/4 (reactivare și infecție primară) a fost de 2 % pentru R-FC vs. 0 % pentru FC. La pacienții expuși la rituximab cu sarcom Kaposi preexistent s-a observat progresia sarcomului Kaposi. Aceste cazuri au apărut în indicații neaprobate și majoritatea pacienților erau HIV pozitivi.

Reacții adverse hematologice

În studiile clinice cu rituximab în monoterapie administrată pentru 4 săptămâni, afectările hematologice au apărut la un număr mic de pacienți și au fost în general ușoare și reversibile. Neutropenie severă (grad 3/4) a fost raportată la 4,2 % din numărul pacienților, anemie severă a fost raportată la 1,1 % dintre pacienți și trombocitopenie severă a fost raportată la 1,7 % dintre pacienți. În timpul terapiei de întreținere cu rituximab de până la 2 ani, leucopenia (5 % vs. 2 %, grad 3/4) și neutropenia (10 % vs. 4 %, grad 3/4) au fost raportate cu o incidență mai mare comparativ cu observația. Incidența trombocitopeniei a fost scăzută (< 1 % grad 3/4) și nu au fost diferențe între brațele de studiu. În timpul curei de tratament în studiile cu rituximab în asociere cu chimioterapie, leucopenia grad 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % în LLC netratată anterior), pancitopenia (R-FC 3 % vs. FC 1 % în LLC netratată anterior) au fost obișnuit raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu chimioterapia singură. Totuși, incidența mai mare a neutropeniei la pacienții tratați cu rituximab și chimioterapie nu a fost asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor și infestărilor comparativ cu pacienții tratați numai cu chimioterapie. Studiile în LLC netratată anterior și cu recăderi/refractară au stabilit că până la 25 % dintre pacienții tratați cu R-FC au prezentat neutropenie prelungită (definită ca numărul neutrofilelor care rămâne sub $1 \times 10^9/l$ între zilele 24 și 42 după ultima doză) sau apărută cu un debut întârziat (definită ca numărul neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ la mai mult de 42 zile după ultima doză la pacienții fără antecedente de neutropenie prelungită sau care s-au recuperat înainte de ziua 42) după tratamentul cu rituximab plus FC. Nu au fost diferențe raportate pentru incidența anemiei. Au fost raportate unele cazuri de neutropenie tardivă apărută la mai mult de patru săptămâni după ultima perfuzie de rituximab. În studiile clinice de primă linie în LLC, pacienții cu stadiul C2 ne au avut mai multe reacții adverse în brațul R-FC comparativ cu cei din brațul FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). În studiul clinic în LLC cu recăderi/refractară a fost raportată trombocitopenie grad 3/4 la 11 % dintre pacienți în grupul R-FC comparativ cu 9 % dintre pacienți în grupul FC.

În studiile clinice cu rituximab la pacienți cu macroglobulinemie Waldenstrom s-a observat creșterea tranzitorie a nivelurilor serice ale IgM după inițierea terapiei, care a putut fi asociată cu hipervâscozitate și simptome asociate. De obicei, creșterea tranzitorie a IgM a revenit cel puțin la nivelul inițial în următoarele 4 luni.

Reacții adverse cardiovasculare

Reacțiile cardiovasculare în timpul studiilor clinice cu rituximab în monoterapie au fost raportate la 18,8 % dintre pacienți, cele mai frecvent raportate evenimente fiind hipotensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Au fost raportate cazuri de aritmii grad 3 sau 4 (inclusiv tahicardie ventriculară și supraventriculară) și angină pectorală în timpul perfuziei. În timpul terapiei de întreținere, incidența tulburărilor cardiace de grad 3/4 a fost comparabilă între pacienții tratați cu

rituximab și cei din observație. Evenimentele cardiace au fost raportate ca evenimente adverse grave (inclusiv fibrilație atrială, infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă, ischemie miocardică) la 3 % dintre pacienții tratați cu rituximab comparativ cu < 1 % dintre cei aflați pe observație. În studiile care au evaluat rituximabul în asociere cu chimioterapie, incidența aritmiilor cardiace de grad 3 și 4, predominant aritmii supraventriculare cum ar fi tahicardia și flutter/fibrilație atrială, a fost mai mare în grupul R-CHOP (14 pacienți, 6,9 %) comparativ cu grupul CHOP (3 pacienți, 1,5 %). Toate aceste aritmii au apărut, fie în contextul perfuziei cu rituximab sau asociate cu condiții predispozante cum ar fi febra, infecția, infarctul miocardic acut sau afecțiuni respiratorii și cardiovasculare preexistente. Nu s-a observat o diferență între grupul R-CHOP și CHOP în incidența altor evenimente cardiace de grad 3 și 4 incluzând insuficiența cardiacă, boală miocardică și manifestări de boală arterială coronariană. În LLC, incidența globală a afecțiunilor cardiace de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4 % R-FC, 3 % FC) și cel din LLC cu recăderi/refractară (4 % R-FC, 4 % FC).

Aparat respirator

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, unele finalizate cu deces.

Tulburări neurologice

În timpul perioadei de tratament (faza tratamentului de inducție conținând R-CHOP și/sau cel mult opt cicluri), patru pacienți (2 %) din grupul R-CHOP, toți cu factori de risc cardiovascular, au prezentat accidente tromboembolice cerebrovasculare în timpul primului ciclu de tratament. Nu a fost nicio diferență între cele două grupuri de tratament privind incidența altor evenimente tromboembolice. În schimb, trei pacienți din grupul CHOP (1,5 %) au prezentat evenimente cerebrovasculare care au apărut în perioada următoare tratamentului. În LLC, incidența globală a afecțiunilor sistemului nervos de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4 % R-FC, 4 % FC) și cel din LLC cu recăderi/refractară (3 % R-FC, 3 % FC).

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) / sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapia.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții care au primit rituximab pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin au fost observate cazuri de perforații gastro-intestinale, care au dus în unele cazuri la deces. În majoritatea acestor cazuri, rituximabul a fost administrat cu chimioterapie.

Valorile IgG

În studiul clinic care a evaluat terapia de întreținere cu rituximab în limfomul folicular refractar/recidivat, valorile mediane IgG au fost sub limita inferioară a valorilor normalului (LIN) (< 7 g/l) după tratamentul de inducție în ambele grupuri, observațional și rituximab. În grupul observațional, valoarea mediană IgG a crescut ulterior peste LIN, dar a rămas constantă în grupul cu rituximab. Proporția de pacienți cu valorile IgG sub LIN a fost de aproximativ 60 % în grupul cu rituximab pentru perioada de tratament de 2 ani, în timp ce în grupul observațional a scăzut (36 % după 2 ani).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu rituximab a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Grupe speciale de pacienți - rituximab în monoterapie

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani):

Incidența RA de toate gradele și a RA de grad 3/4 a fost similară la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani).

Pacienți cu masă tumorală mare

Pacienții cu masă tumorală mare au avut o incidență mai mare a RA de grad 3/4 față de pacienții fără această formă a bolii (25,6 % vs. 15,4 %). Incidența RA de orice tip a fost similară în ambele grupuri.

Un nou ciclu de monoterapie

Procentul pacienților cu mai multe cicluri de terapie cu rituximab la care s-au raportat RA a fost similar cu cel al pacienților care au raportat RA după expunerea pentru prima dată la terapie (orice grad și RA de grad 3/4).

Grupe speciale de pacienți - rituximab în terapie asociată

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Incidența reacțiilor adverse sanguine și limfatice de grad 3/4 a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani), cu LLC netratată anterior sau cu recăderi/recădere.

Rezumatul profilului de siguranță (poliartrita reumatoidă)

Profilul general de siguranță al rituximabului în poliartrita reumatoidă se bazează pe datele de la pacienți din studii clinice și din experiența după punerea pe piață.

Profilul de siguranță al rituximabului la pacienții cu poliartrita reumatoidă (PR) severă este rezumat în secțiunile de mai jos. În studiile clinice mai mult de 3100 pacienți au primit cel puțin o cură de tratament și au fost monitorizați pentru perioade cuprinse între 6 luni și peste 5 ani; aproximativ 2400 de pacienți au urmat două sau mai multe cure de tratament, mai mult de 1000 dintre ei urmând 5 sau mai multe serii de tratament. Informațiile de siguranță colectate din timpul experienței după punerea pe piață reflectă profilul reacțiilor adverse posibile, așa cum au fost evidențiate în studiile clinice cu rituximab (vezi pct. 4.4).

Pacienților li s-a administrat 2 x 1000 mg rituximab, la interval de două săptămâni; în asociere cu metotrexat (10-25 mg/săptămână). Perfuziile de rituximab au fost administrate după o perfuzie intravenoasă de 100 mg metilprednisolon; pacienților li s-a administrat, de asemenea, tratament oral cu prednison timp de 15 zile.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul oricărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse, considerate a fi în legătură cu administrarea rituximabului, au fost IRR. Incidența globală a IRR în studiile clinice a fost de 23 % la prima perfuzie și a scăzut cu perfuziile anterioare. IRR grave au fost mai puțin frecvente (0,5 % dintre pacienți) și au fost observate predominant în timpul curei inițiale. Suplimentar reacțiilor adverse observate în studiile clinice cu rituximab în PR, în timpul perioadei de după punerea pe piață au fost raportate leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4) și reacții asemănătoare bolii serului.

Tabel 2 Sumarul reacțiilor adverse raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei după autorizare apărute la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	infecția tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar	bronșite, sinuzite, gastroenterită, tinea pedis			LMP, reactivarea hepatitei B
Tulburări hematologice și limfatice		neutropenie ¹		neutropenie cu debut întârziat ²	reacții asemănătoare bolii serului
Tulburări ale sistemului imunitar	³ reacții cauzate de perfuzie (hipertensiune arterială, greață, erupție cutanată, pirexie, prurit, urticarie, iritație faringiană, bufeuri, hipotensiune arterială, rinită, rigiditate, tahicardie, fatigabilitate, durere orofaringiană, edem periferic, eritem)		³ reacții cauzate de perfuzie (edem generalizat, bronhospasm, wheezing, edem laringian, edem angioneurotic, prurit generalizat, anafilaxie, reacție de tip anafilactic)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
Tulburări metabolice și de nutriție		hipercolesterolemie			
Tulburări psihice		depresie, anxietate			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	parestezie, migrenă, amețeli, sciatică			
Tulburări cardiace				angină pectorală, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic	flutter atrial
Tulburări gastro-intestinale		dispepsie, diaree, reflux gastro-esofagian, ulcerații bucale, durere la nivelul abdomenului superior			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		alopecie			necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson ⁵
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie/durere musculo-scheletică, artroză, bursită			
Investigații diagnostice	scăderea valorilor IgM ⁴	scăderea valorilor IgG ⁴			

¹ Categoria de frecvență provine din valorile testelor de laborator, colectate în studiile clinice în cadrul monitorizării de rutină în laborator.

² Categoria de frecvență provine din datele obținute după punerea pe piață.

³ Reacții apărute în timpul sau în decurs de 24 ore de la perfuzie. Vezi de asemenea reacțiile cauzate de perfuzie de mai jos. IRR pot apărea ca rezultat al hipersensibilității și/sau la mecanismul de acțiune.

⁴ Include observațiile colectate în cadrul monitorizării de rutină în laborator.

⁵ Include cazuri letale.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cure multiple de tratament

Curele multiple de tratament sunt asociate cu un profil de RA similar celui observat după prima expunere. Rata tuturor RA după prima expunere la rituximab a fost mai ridicată în timpul primelor 6 luni, scăzând după această perioadă. Această este reprezentată în cea mai mare parte de IRR (cele mai frecvente în timpul primei cure de tratament), exacerbarea PR și infecții, toate acestea fiind mai frecvente în primele 6 luni de tratament.

Reacții cauzate de perfuzie

Cele mai frecvente RA evidențiate în timpul studiilor clinice cu rituximab au fost IRR. Dintre cei 3189 pacienți tratați cu rituximab, 1135 (36 %) au prezentat cel puțin o IRR, cu 733/3189 (23 %) dintre pacienți care au experimentat o IRR după administrarea primei perfuzii la prima expunere la rituximab. Incidența IRR a scăzut cu perfuziile ulterioare. În studiile clinice, mai puțin de 1 % (17/3189) dintre pacienți au prezentat o IRR gravă. În studiile clinice, nu au fost IRR gradul 4 CTC și decese determinate de IRR. Proporția evenimentelor de grad 3 CTC și de IRR care să determine întreruperea tratamentului a scăzut cu fiecare cură și au fost rare de la seria a 3-a de tratament. Premedicația cu un glucocorticoid intravenos reduce semnificativ incidența și severitatea IRR (vezi pct. 4.2 și 4.4). După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate IRR grave, finalizate cu deces.

Într-un studiu clinic realizat la pacienții cu poliartrită reumatoidă, pentru a evalua siguranța unei perfuzii de rituximab mai rapide, a fost permisă administrarea perfuziei intravenoase de 2 ore de rituximab pacienților cu PR activă moderată până la severă care nu au manifestat o RA gravă legată de perfuzie pe parcursul sau în intervalul a 24 de ore de la prima perfuzie studiată. Pacienții care au prezentat în antecedente o reacție adversă gravă legată de perfuzie la un tratament biologic pentru PR au fost excluși de la înscrierea în studiu. Incidența, tipurile și severitatea RA au fost în concordanță cu cele observate în trecut. Nu au fost observate RA grave.

Infecții

Pentru pacienții tratați cu rituximab, rata globală a infecțiilor a fost de aproximativ 94 din 100 pacienți pe an. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat, în principal, în infecții ale

tractului respirator și infecții ale tractului urinar. Incidența infecțiilor care au fost grave sau au necesitat antibiotic i.v. a fost de aproximativ 4 din 100 pacienți pe an. Rata infecțiilor grave nu a demonstrat o creștere semnificativă după cure multiple cu rituximab. În timpul studiilor clinice au fost raportate infecții ale tractului respirator inferior (incluzând pneumonii), cu o incidență similară în brațele cu rituximab comparativ cu brațele de control.

Au fost raportate cazuri letale de leucoencefalopatie multifocală progresivă ca urmare a utilizării rituximabului pentru tratamentul afecțiunilor autoimune. Acestea includ poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții cu limfom non-Hodgkin tratați cu rituximab în asociere cu chimioterapie citotoxică (vezi limfomul non-Hodgkin). Reactivarea infecției cu hepatită B a fost, de asemenea, raportată foarte rar la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cardiovasculare

Reacții cardiace grave au fost raportate cu o frecvență de 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu rituximab, comparativ cu 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu placebo. Proporția pacienților care au prezentat reacții cardiace (totale sau grave) nu a crescut după curele multiple de tratament.

Evenimente neurologice

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată.

Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Neutropenie

Au fost observate evenimente de neutropenie asociate tratamentului cu rituximab, dintre care majoritatea au fost tranzitorii și de severitate ușoară sau moderată. Neutropenia poate să apară la câteva luni după administrarea rituximabului (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate placebo din studiile clinice, 0,94 % (13/1382) dintre pacienții tratați cu rituximab și 0,27 % (2/731) dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat neutropenie severă.

Evenimentele neutropenice, incluzând neutropenia severă cu debut întârziat și persistentă, au fost raportate rar după punerea pe piață, unele dintre acestea fiind asociate cu infecții letale.

Afecțiuni curabile și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cu PR tratați cu rituximab a fost observată hipogamaglobulinemia (valorile IgG sau IgM sub limita inferioară normală). După scăderea valorilor IgG sau IgM, rata tuturor infecțiilor sau a infecțiilor grave nu a crescut (vezi pct. 4.4).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu rituximab a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Rezumatul profilului de siguranță (granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică)

În cadrul studiului clinic în granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică, 99 de pacienți au fost tratați cu rituximab (375 mg/m², o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni) și glucocorticoizi (vezi pct. 5.1).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

RA listate în Tabelul 3 au fost toate evenimente adverse care au apărut cu o incidență ≥ 5 % în grupul tratat cu rituximab.

Tabel 3 Reacții adverse care au apărut la 6 luni la ≥ 5 % dintre pacienții tratați cu rituximab, și cu o frecvență mai mare decât la cei din grupul comparator, în studiul clinic pivot.

Aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Rituximab (n = 99)
Infecții și infestări	
Infecție a tractului urinar	7 %
Bronșită	5 %
Herpes zoster	5 %
Rinofaringite	5 %
Tulburări hematologice și limfatice	
Trombocitopenie	7 %
Tulburări ale sistemului imunitar	
Sindrom de eliberare de citokine	5 %
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hiperkaliemie	5 %
Tulburări psihice	
Insomnie	14 %
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeli	10 %
Tremor	10 %
Tulburări vasculare	
Hipertensiune arterială	12 %
Hiperemie facială	5 %
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	12 %
Dispnee	11 %
Epistaxis	11 %
Congestie nazală	6 %
Tulburări gastro-intestinale	
Diaree	18 %
Dispepsie	6 %
Constipație	5 %
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Acnee	7 %
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Spasme musculare	18 %
Artralgie	15 %
Dorsalgie	10 %
Slăbiciune musculară	5 %
Dureri musculo-scheletice	5 %
Dureri la nivelul extremităților	5 %
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Edem periferic	16 %

Investigații diagnostice	
Valori scăzute ale hemoglobinei	6 %

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții cauzate de perfuzie

IRR observate în studiile clinice GPA și MPA au fost definite ca orice eveniment advers care apare în interval de 24 ore de la administrarea perfuziei și considerat de către investigatorii în siguranța populației ca fiind cauzat de perfuzie. Nouăzeci și nouă de pacienți au fost tratați cu rituximab și 12 % au manifestat cel puțin o IRR. Toate IRR au fost de grad 1 sau 2 CTC. Cele mai frecvente IRR au inclus sindrom de eliberare de citokine, hiperemie facială, iritație faringiană și tremor. Rituximabul a fost administrat intravenos în asociere cu glucocorticoizi care pot reduce incidența și severitatea acestor evenimente.

Infecții

În rândul celor 99 de pacienți tratați cu rituximab, rata globală a infecțiilor a fost de aproximativ 237 la 100 pacienți pe an (Î 95 % 197-285) la criteriul final primar la 6 luni. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat în mare parte în infecții ale tractului respirator superior, herpes zoster și infecții ale tractului urinar. Rata infecțiilor grave a fost de aproximativ 25 la 100 pacienți pe an. Infecția gravă raportată cel mai frecvent în grupul tratat cu rituximab a fost pneumonia, cu o frecvență de 4 %.

Malignități

Incidența apariției de malignități la pacienții tratați cu rituximab în cadrul studiului clinic GPA și MAP a fost de 2,00 la 100 pacienți pe an la data programată de încheiere a studiului (atunci când ultimul pacient a terminat perioada de urmărire). Pe baza ratelor standardizate de incidență, incidența malignităților pare să fie similară cu cea raportată anterior la pacienții cu vasculite asociate-ANCA.

Reacții adverse cardiovasculare

Evenimentele cardiace au apărut cu o rată de aproximativ 273 la 100 pacienți pe an (Î 95 % 149-470), la criteriul final primar de la 6 luni. Incidența evenimentelor cardiace grave a fost de 2,1 la 100 pacienți pe an (Î 95 % 3-15). Evenimentele raportate cel mai frecvent au fost tahicardia (4 %) și fibrilația atrială (3 %) (vezi pct. 4.4).

Evenimente neurologice

La pacienții cu afecțiuni autoimune au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Reactivarea hepatitei B

La pacienții cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică cărora li s-a administrat rituximab, s-a raportat în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, un număr mic de cazuri de reactivare a hepatitei B, unele cu evoluție letală.

Hipogamaglobulinemie

La pacienții cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică tratați cu rituximab a fost observată hipogamaglobulinemie (IgA, IgG sau IgM sub limita inferioară a normalului). La 6 luni, în studiul de non-inferioritate, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat activ, în grupul tratat cu rituximab, valorile IgA, IgG și IgM au scăzut la respectiv 27 %, 58 % și 51 % dintre pacienții care au avut valorile imunoglobulinei normale la momentul inițial, în comparație cu 25 %, 50 % și 46 % în grupul tratat cu ciclofosamidă. La pacienții cu valori scăzute ale IgA, IgG sau IgM nu a existat nicio rată de creștere în infecții generale sau infecții grave.

Neutropenie

În studiul clinic de non-inferioritate, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat activ cu rituximab, în granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică, 24 % dintre pacienții din grupul tratat cu rituximab (schemă unică de tratament) și 23 % dintre pacienții din grupul tratat cu ciclofosamidă au dezvoltat neutropenie de grad 3 CTC sau mai mare. Neutropenia nu a fost asociată cu o creștere a numărului de infecții grave observate la pacienții tratați cu rituximab. Efectul schemei multiple de tratament cu rituximab în dezvoltarea neutropeniei la pacienți cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopică nu a fost studiat în studii clinice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Steven-Johnson, unele cu evoluție letală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro/

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată în studiile clinice la om cu doze mai mari decât doza aprobată de rituximab forma farmaceutică intravenoasă. Cea mai mare doză intravenoasă de rituximab testată la om până în prezent este de 5000 mg (2250 mg/m²), testată într-un studiu de creștere a dozei la pacienții cu leucemie limfocitară cronică. Nu au fost identificate semne suplimentare de siguranță.

Pacienții care prezintă supradozaj trebuie să întrerupă imediat perfuzia și să fie atent monitorizați.

După punerea pe piață, au fost raportate cinci cazuri de supradozaj cu rituximab. La trei dintre cazuri nu s-au raportat reacții adverse. Cele două evenimente adverse raportate au fost simptome asemănătoare gripei, la o doză de rituximab 1,8 g și insuficiență respiratorie letală, la o doză de rituximab 2 g.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC02.

Rituximab este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab se leagă specific de antigenul transmembranar, CD20, care este o fosfoproteină neglicozilată, situată pe limfocitele pre-B și B mature. Antigenul este prezent la > 95 % din numărul total al limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

CD20 se găsește atât pe celulele B normale, cât și pe cele maligne, dar nu pe celulele stem hematopoietice, pe celulele pro-B, pe celulele plasmatiche normale sau pe alt tip de țesut normal. Acest antigen nu pătrunde în interior după legarea anticorpilor și nu se desprinde de pe suprafața celulară. CD20 nu circulă în plasmă ca un antigen liber și, de aceea, nu intră în competiție pentru legarea anticorpilor.

Fragmentul Fab al rituximabului se leagă de antigenul CD20 de pe limfocitele B și devine capabil să medieze distrugerea celulelor B pe calea domeniul Fc. Printre mecanismele posibile ale distrugerii celulare se numără citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) care rezultă din legarea C1q și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) mediată prin unul sau mai mulți receptori Fcγ pe suprafața granulocitelor, macrofagelor și celulelor NK. De asemenea, s-a demonstrat că legarea rituximabului la antigenul CD20 de pe suprafața limfocitelor B induce moartea celulară prin apoptoză.

Numărul celulelor B periferice a scăzut sub valoarea normală după administrarea primei doze de rituximab. La pacienții tratați pentru malignități hematologice, recuperarea celulelor B a început în decursul a 6 luni de tratament și în general a revenit la limite normale în decurs de 12 luni după terminarea tratamentului, deși la unii pacienți aceasta poate dura mai mult timp (până la un timp mediu de recuperare de 23 luni după tratamentul de inducție). La pacienții cu granulomatoză cu poliangenă sau poliangenită microscopică, numărul de celule B periferice din sânge a scăzut la < 10 celule/μl după administrarea a două perfuzii săptămânale de rituximab 375 mg/m^2 și au rămas la acest nivel în cazul celor mai mulți pacienți până la sfârșitul perioadei de 6 luni. Majoritatea pacienților (81 %) au prezentat semne de revenire la normal a celulelor B, cu un număr > 10 celule/μl în luna 12, crescând la 87 % dintre pacienți în luna 18.

Experiența clinică în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Limfom folicular

Monoterapie

Tratamentul inițial, săptămânal pentru 4 doze

Într-un studiu clinic pivot, 166 pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B, de grad mic sau folicular, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m^2 rituximab administrat în perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni. Rata de răspuns globală (RRG) la populația cu intenție de tratament (ITT) a fost de 48 % (Î₉₅% 41 % - 56 %) cu un procent de răspuns complet (RC) de 6 % și rata de răspuns parțială (RP) de 42 %. Timpul până la progresia bolii (TPP), median proiectat, pentru pacienții care au răspuns la tratament a fost de 15 luni. Într-o analiză a unui subgrup, RRG a fost mai mare la pacienții cu IWF subtipurile histologice B, C și D comparativ cu IWF subtipul A (58 % vs. 12 %) și mai mare la pacienții la care cea mai mare leziune a fost $< 5 \text{ cm}$ față de $> 7 \text{ cm}$ în cel mai mare diametru (53 % vs. 38 %) și mai mare la pacienții care au recidivă chimiosensibilă față de pacienții cu recidivă chimiorezistentă (definită ca durată a răspunsului < 3 luni) (50 % vs. 22 %). RRG la pacienții tratați anterior cu transplant autolog de măduvă osoasă (ABMT) a fost de 78 % față de 43 % la pacienții fără transplant autolog. Vârsta, sexul pacienților, gradul limfomului, diagnosticul inițial, prezența sau absența unei mase tumorale mari, LDH normală sau crescută, prezența sau nu a bolii extraganglionară nu au efect semnificativ statistic (testul Fisher) asupra răspunsului la rituximab. O corelație semnificativă statistic a fost observată între ratele de răspuns și afectarea măduvei osoase. 40 % dintre pacienții cu afectare a măduvei osoase au răspuns la tratament față de 59 % dintre pacienții care nu au prezentat afectarea măduvei osoase ($p = 0,0186$). Aceste observații nu au fost susținute de analiza logistică regresivă în care următorii factori au fost identificați ca factori de prognostic: tipul histologic, pozitivitatea bcl-2 la inițierea terapiei, rezistența la ultima chimioterapie și marea masă tumorală mare.

Tratamentul inițial, săptămânal pentru 8 doze

Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 37 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin, cu celule B, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m^2 rituximab în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal, în 8 doze. RRG a fost de 57 % (95 % Interval de Încredere (ÎI); 41 % - 73 %; răspuns complet 14 % și parțial 43 %) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund la tratament de 19,4 luni (în intervalul de 5,3 până la 38,9 luni).

Tratamentul inițial, pacienți cu masă tumorală mare, săptămânal pentru 4 doze

În datele rezultate din trei studii clinice, 39 pacienți cu recidivă sau chimiorezistență, cu masă tumorală mare (o singură leziune $\geq 10 \text{ cm}$ în diametru), cu limfom folicular non-Hodgkin cu celule B de grad

mic, au primit 375 mg/m² rituximab în perfuzie intravenoasă, săptămânal în 4 doze. RRG a fost de 36 % (Î95% 21 % - 51 %; răspuns complet 3 % și parțial 33 %) cu un TPP median pentru pacienții care au răspuns la terapie de 9,6 luni (în intervalul 4,5 la 26,8 luni).

Reluarea tratamentului, săptămânal pentru 4 doze

Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 58 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin cu celule B, recidivat sau chimioresistent, care au obținut răspuns clinic obiectiv într-o primă fază cu terapie cu rituximab, au fost retratați cu 375 mg/m² rituximab în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal în 4 doze. Trei dintre pacienți au primit 2 cure de tratament cu rituximab înainte de includerea în studiu și o a treia cură în timpul studiului. Doi pacienți au fost retratați de 2 ori în cadrul acestui studiu. Pentru 60 reluări de tratament, RRG a fost de 38 % (Î95% 26 % - 51 %; răspuns complet 10 % și parțial 28 %) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund terapiei de 17,8 luni (în interval de 5,4 până la 26,6 luni). Acesta este comparabil în mod favorabil cu TPP obținut după prima cură de tratament cu rituximab (12,4 luni).

Terapie inițială, în asociere cu chimioterapie

Într-un studiu clinic deschis randomizat, un număr total de 322 pacienți netratați anterior, cu limfom folicular au fost randomizați să primească fie chimioterapie cu CVP (ciclofosamidă 750 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la un maximum de 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m²/zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni pentru 8 cicluri sau rituximab 375 mg/m² în asociere cu CVP (R-CVP). Rituximabul a fost administrat în prima zi a fiecărui ciclu de tratament. Un număr total de 321 pacienți (162 R-CVP, 159 CVP) au primit terapie și au fost analizați pentru eficacitatea terapiei. Timpul median de urmărire a fost de 53 luni. R-CVP a dus la un beneficiu semnificativ față de CVP pentru obiectivul primar al studiului, timpul până la eșecul terapiei (27 luni vs. 6,6 luni, $p < 0,0001$, testul log-rank). Proporția pacienților cu răspuns tumoral (CR, CRu, PR) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$ testul Chi-Square) în grupul R-CVP (80,9 %) decât în grupul CVP (57,2 %). Tratamentul cu R-CVP a prelungit semnificativ timpul până la progresia bolii sau deces comparativ cu CVP, 33,6 luni și respectiv 14,7 luni ($p < 0,0001$, testul log-rank). Durata mediană de răspuns a fost 37,7 luni în grupul R-CVP și de 13,5 luni în grupul CVP ($p < 0,0001$, testul log-rank).

Diferența dintre grupurile de tratament cu privire la supraviețuirea globală a arătat o diferență semnificativă clinic ($p = 0,029$, testul log-rank stratificat pe centru): ratele de supraviețuire la 53 de luni au fost de 80,9 % pentru pacienții din grupul R-CVP comparativ cu 71,1 % pentru pacienții din grupul CVP.

Rezultatele din alte trei studii clinice randomizate care au folosit rituximab în asociere cu alt regim chimioterapic în afară de CVP (CHOP, MCP, CHVP/ α -Interferon), au arătat de asemenea îmbunătățiri semnificative în ratele de răspuns, parametrii dependenți de timp ca și în supraviețuirea globală. Rezultatele cheie din toate cele patru studii sunt rezumate în tabelul 4.

Tabel 4 Rezumatul rezultatelor cheie din patru studii randomizate de fază III care evaluează beneficiul rituximabului cu diferite scheme de chimioterapie în limfomul folicular

Studiu	Tratament, n	FU Median, luni	RRG, %	RC, %	Valoare mediană a TPE/SFP/SFE Luni	Ratele SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Valoare mediană a TPP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53-luni 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Valoare mediană a TPE: 2,6 ani Neatins $p < 0,001$	18-luni 90 95 $p = 0,016$

Studiu	Tratament, n	FU Median, luni	RRG, %	RC, %	Valoare mediană a TPE/SFP/SFE Luni	Ratele SG, %
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Valoare mediană a SFP: 28,8 Neatins p < 0,0001	48-luni 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Valoare mediană a SFE: 36 Neatins p < 0,0001	42-luni 84 91 p = 0,029

SFE - Supraviețuire fără evenimente

TPP – Timp până la progresie sau deces

SFP – Supraviețuirea fără progresie

TPE – Timp până la eșecul tratamentului

Rate SG – rate de supraviețuire globală la momentul analizei

Limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B

Într-un studiu randomizat deschis, un total de 399 pacienți vârstnici (cu vârste între 60 și 80 ani) netratați anterior, cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, au primit chimioterapia standard CHOP (ciclofosamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la maximum 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m² și zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni timp de 8 cicluri de tratament sau rituximab 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab a fost administrat în prima zi a ciclului de tratament.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați (197 CHOP, 202 R-CHOP), cu un timp median de urmărire de aproximativ 31 luni. Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Analiza finală confirmă că tratamentul cu R-CHOP a fost asociat cu o îmbunătățire relevantă clinic și semnificativă statistic a duratei de supraviețuire fără evenimente (parametrii eficacității primare; în cazurile în care evenimentele au fost decesul, recăderea sau progresia limfomului sau instituirea unui nou tratament anti-linfom) (p = 0,0001). Estimările Kaplan-Meier ale timpului median de supraviețuire fără evenimente au fost de 35 luni în brațul R-CHOP comparativ cu 13 luni în brațul CHOP, reprezentând o reducere a riscului de 41 %. La 24 luni, estimările pentru supraviețuirea globală au fost de 68,2 % în brațul R-CHOP comparativ cu 57,4 % în brațul CHOP. O analiză subsecventă a supraviețuirii globale, efectuată într-o perioadă mediană de urmărire de 66 luni, a confirmat beneficiile tratamentului cu R-CHOP față de tratamentul cu CHOP (p = 0,0071), reprezentând o reducere a riscului de 32 %.

Analiza tuturor parametrilor secundari (ratele de răspuns, supraviețuirea fără progresia bolii, supraviețuirea fără semne de boală, durata răspunsului) demonstrează efectele tratamentului cu R-CHOP comparativ cu tratamentul cu CHOP. Rata răspunsului complet după 8 cicluri de tratament a fost de 76,2 % în grupul R-CHOP și de 62,4 % în grupul CHOP (p = 0,0028). Riscul de progresie a bolii a fost redus cu 46 % iar riscul de recădere cu 51 %.

În toate subgrupurile de pacienți (sex, vârstă, IPI ajustat în funcție de vârstă, stadiul Ann Arbor, ECOG, β_2 -microglobulina, LDH, albumina, simptomele B, masa tumorală mare, localizările extraganglionare, afectarea măduvei osoase), ratele de risc pentru supraviețuirea fără evenimente și supraviețuirea globală (R-CHOP comparativ cu CHOP) au fost mai mici de 0,83 respectiv 0,95.

R-CHOP a fost asociat cu îmbunătățirea rezultatelor atât a pacienților cu risc mare cât și a celor cu risc mic, în concordanță cu IPI ajustat în funcție de vârstă.

Rezultate ale testelor clinice de laborator

La 67 pacienți testați pentru anticorpi umani anti-șoarece (HAMA), nu s-a observat niciun răspuns. Din 356 pacienți testați pentru anticorpi umani anti-chimerici (HACA), 1,1 % (4 pacienți) au fost pozitivi.

Leucemia limfocitară cronică

În două studii deschise, randomizate, un număr total de 817 pacienți netratați anterior și 552 pacienți cu LLC cu recăderi/refractoră au fost randomizați să primească fie chimioterapie FC (fludarabină 25 mg/m², ciclofosamidă 250 mg/m², în zilele 1-3) la fiecare 4 săptămâni pentru 6 cicluri, fie rituximab în asociere cu FC (R-FC). Rituximabul a fost administrat în doză de 375 mg/m² în timpul primului ciclu, cu o zi înainte de chimioterapie și în doză de 500 mg/m² în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior de tratament. Pacienții au fost excluși din studiu, în LLC cu recăderi/refractoră, dacă au fost tratați anterior cu anticorpi monoclonali sau dacă au fost refractari (definit ca eșec de a obține o remisie parțială pentru cel puțin 6 luni) la fludarabină sau orice analog nucleozidic. Un număr total de 810 pacienți (403 R-FC, 407 FC) din studiul de primă linie (Tabel 5a și Tabel 5b) și 552 pacienți (276 R-FC, 276 FC) din studiul în LLC cu recăderi/refractoră (Tabel 6) au fost analizați pentru eficacitate.

În studiul de primă linie, după un timp median de observație de 48,1 luni, valoarea mediană a SFP a fost de 55 luni în grupul R-FC și de 33 luni în grupul FC ($p < 0,0001$, testul log-rank). Analiza supraviețuirii globale a arătat un beneficiu semnificativ al tratamentului R-FC față de chimioterapia FC singură ($p = 0,0319$, testul log-rank) (Tabel 5a). Beneficiul în termenii SFP a fost observat în majoritatea subgrupurilor de pacienți analizate conform cu riscul de boală la momentul inițial (de exemplu stadii A-C Binet) (Tabel 5b).

Tabel 5a **Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice**
Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru rituximab plus FC vs.
monoterapia FC - timp median de observație 48,1 luni

Parametrii de eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea riscului
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank valoare p	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	32,8	55,3	$< 0,0001$	45 %
Supraviețuirea globală	NR	NR	0,0319	27 %
Supraviețuirea fără evenimente	31,2	51,8	$< 0,0001$	44 %
Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP)	72,6 %	85,8 %	$< 0,0001$	n.a.
Ratele RC	16,9 %	36,0 %	$< 0,0001$	n.a.
Durata răspunsului*	36,2	57,3	$< 0,0001$	44 %
Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Timpul până la un nou tratament	47,2	69,7	$< 0,0001$	42 %

Rata de răspuns și ratele CR au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat. NR: neatsins; n.a. nu este disponibil

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP

**: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC

Tabel 5b **Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice**
Rapoartele de risc ale supraviețuirii fără progresie conform stadiului Binet (ITT)
timp median de observație 48,1 luni

Supraviețuirea fără progresie (SFP)	Număr de pacienți		Raport de risc (ÎI 95 %)	valoare p (test Wald, neajustat)
	FC	R-FC		
Stadiu A Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadiu B Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	$< 0,0001$
Stadiu C Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

ÎI: Interval de încredere

În studiul în LLC cu recăderi/refractoră, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie (obiectivul primar) a fost de 30,6 luni în grupul R-FC și de 20,6 luni în grupul FC ($p = 0,0002$, testul log-rank). Beneficiul în termenii SFP a fost observat la aproape toate subgrupurile de pacienți analizate conform riscului de boală la momentul inițial. A fost raportată o ușoară dar nesemnificativă îmbunătățire în supraviețuirea globală în brațul R-FC comparativ cu brațul FC.

Tabel 6 Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu recăderi/refractară - Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru rituximab plus FC vs. monoterapia FC (timp median de observație 25,3 luni)

Parametrii de eficacitate	Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni)			Reducerea riscului
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank valoare p	
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Supraviețuirea globală	51,9	NR	0,2874	17 %
Supraviețuirea fără evenimente	19,3	28,7	0,0002	36 %
Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Ratele RC	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Durata răspunsului*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	6 %
Timpul până la un nou tratament pentru LLC	34,2	NR	0,0024	35 %

Rata de răspuns și ratele RC au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat. NR: neatins n.a. nu este disponibil

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP;

**: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC;

Rezultatele din alte studii de suport care folosesc rituximab în asociere cu alte scheme de chimioterapie (inclusiv CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustină și cladribină) pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și/sau cu recăderi/refractară au demonstrat, de asemenea, rate de răspuns global cu beneficiu în termenii ratelor SFP, deși cu toxicitate ușor mai crescută (în special mielotoxicitate). Aceste studii susțin utilizarea de rituximab fără nicio chimioterapie.

Date de la aproximativ 180 pacienți tratați anterior cu rituximab au demonstrat beneficiu clinic (inclusiv RC) și susțin repetarea tratamentului cu rituximab.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rituximab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu limfom folicular și leucemie limfocitară cronică. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Experiența clinică în granulomatoză cu poliangită (Wegener) și poliangită microscopică

Un număr total de 127 pacienți cu vârsta de 15 ani sau mai mare, cu granulomatoză cu poliangită activă, severă (75 %) și poliangită microscopică (24 %) au fost înrolați și tratați într-un studiu clinic de non-inferioritate, multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, cu comparator activ.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie ciclofosamidă pe cale orală zilnic (2 mg/kg/zi) timp de 3-6 luni, fie rituximab (375 mg/m²) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Toți pacienții din brațul cu ciclofosamidă au utilizat tratament de întreținere cu azatioprină în perioada de urmărire. Pacienților din ambele brațe li s-au administrat 1000 mg de metilprednisolon (sau alt corticosteroid în doză echivalentă) pe zi, intravenos (IV) în puls terapie, timp de 1 până la 3 zile, urmat de prednison pe cale orală (1 mg/kg/zi, fără a depăși 80 mg/zi). Scăderea treptată a dozei de prednison s-a realizat astfel încât tratamentul să se desfășoare pe durata a 6 luni de la începerea studiului clinic.

Criteriul final primar a fost obținerea remisiunii complete la 6 luni, definită după scorul Birmingham al gradului de activitate al vasculitelor pentru granulomatoza Wegener (BVAS/WG) ca 0, și întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Limita de non-inferioritate predefinită pentru diferența între tratamente a fost de 20 %. Studiul a demonstrat non-inferioritatea tratamentului cu rituximab față de ciclofosamidă pentru remisiunea completă (RC) la 6 luni (Tabel 7).

Eficacitatea a fost observată atât pentru pacienții nou diagnosticați cât și pentru pacienții cu recădere (Tabel 8).

Tabel 7 Procentul de pacienți care au obținut remisiune completă la 6 luni (populația cu intenție de tratament*)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamidă (n = 98)	Diferența între tratamente (Rituximab-ciclofosfamidă)
Rata	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b Î -3,2 %, 24,3 %) ^a

Î = interval de încredere.

* Situația cea mai nefavorabilă

^a Non-inferioritatea a fost demonstrată deoarece cea mai scăzută valoare (-3.2 %) a fost mai mare decât limita de non-inferioritate predeterminată (-20 %).

^b Indicele de încredere 95,1 % reflectă o creștere de 0,001 alpha la calculul pentru o analiză interimară a eficacității.

Tabel 8 Remisiunea completă la 6 luni definită prin statusul bolii

	Rituximab	Ciclofosfamidă	Diferența (Î 95 %)
Numărul total de pacienți	n = 99	n = 98	
Nou diagnosticați	n = 48	n = 48	
Cu recădere	n = 51	n = 50	
Remisiune completă			
Numărul total de pacienți	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Nou diagnosticați	60,4 %	54,2 %	-4,2 % (-23,6; 15,3)
Cu recădere	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Situația cea mai nefavorabilă se aplică pentru pacienții cu date lipsă

Remisiune completă la 12 luni și 18 luni

În grupul tratat cu rituximab, 48 % dintre pacienți au obținut RC la 12 luni și 39 % dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. În cazul pacienților tratați cu ciclofosfamidă (urmată de azatioprină pentru întreținerea remisiunii complete), 39 % dintre pacienți au obținut remisiune completă la 12 luni, iar 33 % dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. De la luna a 12-a la luna a 18-a, au fost observate în grupul tratat cu rituximab 8 cazuri de recăderi comparativ cu patru în grupul tratat cu ciclofosfamidă.

Repetarea tratamentului cu rituximab

Pe baza opiniei investigatorului, 15 pacienți au utilizat al doilea ciclu de tratament cu rituximab pentru terapia formei recurente a bolii apărută între lunile a 6-a și a 18-a după primul ciclu de tratament cu rituximab. Datele limitate provenite din studiul clinic actual exclud orice concluzii cu privire la eficacitatea ciclurilor ulterioare de tratament cu rituximab la pacienții cu granulomatoză cu poliangită și poliangită microscopice.

Continuarea tratamentului cu imunosupresoare poate fi adecvată în special la pacienții cu risc pentru recurență (de exemplu, cu antecedente de recurențe anterioare și granulomatoză cu poliangită, sau la pacienții cu reconstituire de limfocite B în plus față de PR3-ANCA la monitorizare). Atunci când este realizată remisiunea cu rituximab, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului cu imunosupresoare pentru a preveni recurența. Eficacitatea și siguranța rituximab în tratamentul de întreținere nu au fost stabilite.

Evaluări de laborator

Un total de 23/99 (23 %) de pacienți tratați cu rituximab din cadrul studiului clinic au fost HACA pozitivi la 18 luni. Niciunul dintre cei 99 pacienți tratați cu rituximab nu au fost HACA pozitivi la screening. Relevanța clinică a formării HACA la pacienți tratați cu rituximab este neclară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Limfom non-Hodgkin

Pe baza analizei farmacocineticii unei populații de 298 pacienți cu LNH care au primit o singură perfuzie sau mai multe perfuzii de rituximab, în monoterapie sau în combinație cu terapie CHOP (dozele de rituximab administrate variază de la 100 la 500 mg/m²), la populația caracteristică se estimează un clearance nespecific (Cl₁) și clearance specific (Cl₂), cel mai probabil în colaborare cu celulele B sau încărcătura tumorală și compartimentul central al volumului de distribuție (V₁), care au fost de 0,14 l/zi, 0,59 l/zi, respectiv 2,7 l. Timpul median de înjumătățire prin eliminare estimat pentru rituximab a fost de 22 zile (interval de la 6,1 la 52 zile). Numărul inițial al celulelor CD19-pozitive și mărimea leziunilor tumorale măsurabile contribuie la o parte a variabilității Cl₂ al rituximabului în datele de la 161 pacienți care au primit 375 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă pentru 4 doze săptămânale. Pacienții cu număr mai mare de celule CD19-pozitive sau leziuni tumorale au avut un Cl₂ mai mare. Totuși, o mare componentă a variabilității individuale rămâne pentru Cl₂ după corecția pentru numărul celulelor CD19-pozitive sau mărimea leziunii tumorale. V₁ variază prin aria suprafeței corporale (BSA) și terapia CHOP. La această variabilitate a V₁ (27,1 % și 19,0 %) a contribuit media BSA (1,53 până la 2,32 m²), respectiv terapia CHOP concurentă, care au fost relativ scăzute. Vârsta, sexul și statusul de performanță OMS nu au avut efect asupra farmacocineticii rituximabului. Această analiză sugerează că ajustarea dozei de rituximab cu oricare dintre co-variabilele testate se așteaptă să nu determine reduceri semnificative în variabilitatea farmacocineticii sale.

Rituximabul, administrat ca o perfuzie intravenoasă la o doză de 375 mg/m² la intervale săptămânale pentru 4 doze la 203 pacienți cu LNH netratați anterior cu rituximab, a adus un beneficiu al C_{max} medii după a patra perfuzie de 486 μg/ml (interval între 77,5 și 996,6 μg/ml). Rituximabul a fost detectabil în serul pacienților timp de 3-6 luni după terminarea ultimului tratament.

După administrarea de rituximab în doză de 375 mg/m² ca perfuzie intravenoasă la intervale săptămânale pentru 8 doze, la 37 pacienți cu LNH, valoarea medie a C_{max} a crescut cu fiecare perfuzie succesivă, situându-se de la o medie de 243 μg/ml (interval 16-582 μg/ml) după prima perfuzie, până la 550 μg/ml (interval 171-1177 μg/ml) după a opta perfuzie.

Profilul farmacocinetic al rituximabului când este administrat în 6 perfuzii de câte 375 mg/m² în combinație cu 6 cicluri de chimioterapie CHOP a fost similar cu cel observat în cazul administrării rituximabului în monoterapie.

Leucemia limfocitară cronică

Rituximabul a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă la o doză a primului ciclu de 375 mg/m² crescând la 500 mg/m² la fiecare ciclu pentru 5 doze, în asociere cu fludarabina și ciclofosfamidă la pacienții cu LLC. C_{max} medie (N = 15) a fost de 408 μg/ml (interval 97-764 μg/ml) după a cincea perfuzie de 500 mg/m² iar media timpului de înjumătățire terminal a fost de 32 zile (interval 14-62 zile).

Poliartrita reumatoidă

După două perfuzii intravenoase cu rituximab 1000 mg, la diferență de două săptămâni, timpul de înjumătățire mediu terminal a fost de 20,8 zile (interval de la 8,58 la 35,9 zile), clearance-ul sistemic mediu a fost de 0,23 l/zi (interval de la 0,091 la 0,67 l/zi) și volumul de distribuție mediu la starea de echilibru a fost de 4,6 l (interval de la 1,7 la 7,51 l). În urma analizei farmacocinetice a populației pentru aceiași parametri, s-au obținut aceleași valori medii ale clearance-ului sistemic și timpului de înjumătățire, 0,26 l/zi și respectiv, 20,4 zile. Analiza farmacocinetică a populației a arătat că BSA și sexul sunt cele mai importante co-variabile, ce explică variabilitatea individuală a parametrilor farmacocinetici. După ajustarea BSA, subiecții de sex masculin au avut un volum mai mare de distribuție și un clearance mai rapid comparativ cu subiecții de sex feminin. Diferențele farmacocinetice datorate sexului nu sunt considerate clinic relevante și nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Farmacocinetica rituximabului a fost evaluată după administrarea intravenoasă a două doze de 500 mg și 1000 mg în zilele 1 și 15 din patru studii clinice. În toate aceste studii, farmacocinetica rituximabului a fost proporțională cu doza în intervalul de doze limită studiat. C_{max} medie pentru rituximabul seric după prima perfuzie a fost cuprinsă între 157 până la 171 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și între 298 până la 341 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} medie variază între 183 până la 198 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și între 355 până la 404 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este cuprins între 15 și 16 zile pentru grupul cu doza de 2 x 500 mg și între 17 și 21 zile pentru grupul cu doza de 2 x 1000 mg. C_{max} medie a fost pentru ambele doze cu 16 până la 19 % mai mare după a doua perfuzie, comparativ cu prima perfuzie.

Farmacocinetica rituximab a fost evaluată după administrarea i.v. a două doze de 500 mg și 1000 mg după reluarea tratamentului în a doua serie. C_{max} medie pentru rituximabul seric după prima perfuzie este cuprinsă între 170 până la 175 $\mu\text{g/ml}$ pentru o doză de 2 x 500 mg și între 317 până la 370 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} a fost de 207 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 377 până la 386 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare după a doua perfuzie, la a doua serie de tratament, a fost de 19 zile pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 21 și 22 zile pentru doza de 2 x 1000 mg. Parametrii farmacocinetici pentru rituximab au fost comparabili pe parcursul celor două serii de tratament.

Pentru populația cu răspuns inadecvat la anti-TNF, parametrii farmacocinetici (PK), după schema terapeutică cu aceeași doză (2 x 1000 mg, IV, la interval de două săptămâni), au fost similari, cu o concentrație plasmatică medie maximă de 369 $\mu\text{g/ml}$ și un timp de înjumătățire terminal mediu de 19,2 zile.

Granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică a populației provenind de la 97 pacienți cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li s-a administrat 375 mg/m^2 rituximab o dată pe săptămână timp de patru administrații, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat a fost de 23 zile (interval, de la 9 la 49 zile). Clearance-ul mediu al rituximabului și volumul de distribuție au fost de 0,313 l/zi (interval, de la 0,116 la 0,726 l/zi) și respectiv 4,50 l (interval de la 2,25 la 7,39). Parametrii farmacocinetici ai rituximabului la acești pacienți par similari cu cei observați la pacienți cu poliartrita reumatoidă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rituximab a demonstrat o specificitate accentuată pentru antigenul CD20 de pe celulele B. Studiile de toxicitate efectuate pe maimuțele cynomolgus nu au arătat alt efect decât depleția farmacologică așteptată a celulelor B în circulația periferică și în țesuturile limfatice.

Studiile de toxicitate, efectuate pe maimuțele cynomolgus, cu doze până la 100 mg/kg rituximab (tratament în zilele de gestație 20-50) au arătat că nu există toxicitate asupra fătului. Totuși, depleția farmacologică a celulelor B dependentă de doză a fost observată în organele limfoide ale fătului, care a persistat în perioada post-natală și a fost asociată cu o scădere a nivelului IgG la nou-născuții afectați. Numărul celulelor B revine la normal la aceste animale, în decurs de 6 luni de la naștere și nu compromise reacția de imunizare.

Nu s-au efectuat teste standard pentru investigarea mutagenezei, deoarece asemenea teste nu sunt relevante pentru această moleculă. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al rituximabului.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a determina efectele rituximabului asupra fertilității. În studiile de toxicitate generală la maimuțele cynomolgus nu au fost observate efecte negative asupra organelor de reproducere la masculi sau la femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Citrat trisodic dihidrat
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu s-au constatat incompatibilități între rituximab și clorura de polivinil sau pungile de polietilenă sau seturile de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani

Medicament nediluat

Soluția perfuzabilă preparată de rituximab este stabilă fizic și chimic 24 ore la 2 °C – 8 °C și ulterior 12 ore la temperatura camerei (care să nu depășească 30°C).

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie administrată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condițiile și timpul de depozitare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluția se face în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I, cu dop din cauciuc butilic, care conțin 500 mg rituximab în 50 ml. Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Rituzena este disponibil în flacoane pentru o doză unică, apirogene, fără conservanți, sterile.

Se extrage cantitatea necesară de Rituzena în condiții aseptice și se diluează până la o concentrație calculată de rituximab de 1 până la 4 mg/ml, într-o pungă de perfuzie sterilă, apirogenă, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, (0,9 %) sau D-Glucoză 5 % în apă. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a evita formarea de spumă. Se va asigura sterilitatea soluțiilor preparate. Deoarece medicamentul nu conține niciun fel de conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, va trebui respectată tehnica aseptică. Înaintea administrării, medicamentele administrate parenteral trebuie examinate vizual, pentru a constata prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1206/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

CELLTRION Inc.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republica Coreea

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de

informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Indicațiile non-oncologice:

DAPP trebuie să se asigure că toți medicii care urmează să prescrie Rituzena vor primi următoarele informații:

Informații despre medicament

Informații pentru medic

Informații pentru pacient

Cardul de atenționare a pacientului

Informațiile pentru medic despre Rituzena trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Necesitatea unei supravegheri atente în timpul administrării, într-un spațiu în care sunt disponibile imediat facilități complete de resuscitare
- Necesitatea unui control, înainte de începerea tratamentului cu Rituzena, pentru infecții, pentru imunosupresie, pentru medicație anterioară/curentă care afectează sistemul imunitar și pentru vaccinare recentă sau planificată
- Necesitatea de a monitoriza pacienții pentru infecții, în special LMP, în timpul și după tratamentul cu Rituzena
- Informații detaliate privind riscul de apariție a LMP, necesitate pentru diagnosticarea la timp a LMP și măsurile adecvate pentru a diagnostica LMP
- Necesitatea de a informa pacienții cu privire la riscul de infecții și LMP, inclusiv despre simptomele de care să fie conștienți și necesitatea de a contacta imediat medicul în cazul în care manifestă vreunul
- Necesitatea de a oferi pacienților Cardul de atenționare a pacientului la fiecare administrare a perfuziei

Informațiile pentru pacient despre Rituzena trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informații detaliate privind riscul de infecții și LMP
- Informații cu privire la semnele și simptomele de infecții, în special LMP, și necesitatea de a contacta imediat medicul lor în cazul în care manifestă vreun simptom
- Importanța transmiterii acestor informații partenerului lui sau persoanei care îl îngrijește
- Informații cu privire la Cardul de atenționare a pacientului

Cardul de atenționare a pacientului pentru Rituzena în indicații non-oncologice trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Necesitatea de a deține cardul în orice moment și de a-l arăta tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care îi tratează
- Atenționare cu privire la riscul de infecții și LMP, inclusiv simptomele
- Necesitatea ca pacienții să contacteze profesioniștii din domeniul sănătății în cazul în care apar simptome

Indicații oncologice:

DAPP trebuie să se asigure că toți medicii care urmează să prescrie Rituzena vor primi următoarele informații:

Informații despre medicament

Informații pentru medic

Informațiile pentru medic despre Rituzena trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informația că produsul trebuie administrat numai i.v. pentru a evita erorile legate de calea de administrare.

Informațiile pentru medic, Informațiile pentru pacient trebuie să fie aprobate de Autoritățile Naționale Competente înainte de a fi distribuite, iar Cardul de atenționare a pacientului trebuie inclus ca parte a

ambalajului interior.

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rituzena 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține 100 mg rituximab
1 ml conține 10 mg rituximab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, citrat trisodic dihidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
100 mg / 10 ml
2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor

7. ALTE(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1206/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Rituzena 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Rituximab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rituzena 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține 500 mg rituximab
1 ml conține 10 mg rituximab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, citrat trisodic dihidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
500 mg / 50 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor

7. ALTE(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1206/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Rituzena 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Rituximab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

TEXTUL CARDULUI DE ATENȚIONARE A PACIENTULUI PENTRU INDICAȚII NON-ONCOLOGICE

<u>Cardul de Atenționare Rituzena pentru pacienții cu afecțiuni non-oncologice</u>	Ce altceva trebuie să știu?
Pentru ce mi s-a oferit acest card? Acest medicament vă poate face mai predispus la infecții. Acest card vă informează despre: • Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Rituzena • Care sunt semnele clinice ale unei infecții • Ce trebuie să faceți în cazul în care credeți că ați putea avea o infecție. Acesta include, de asemenea, numele dvs. iar pe spate numele și numărul de telefon al medicului. Ce trebuie să fac cu acest card? • Păstrați tot timpul acest card cu dumneavoastră – de exemplu, în geantă sau portofel • Arătați acest card oricărui medic, asistentă medicală sau dentist care vă consultă – nu numai medicului specialist care v-a prescris Rituzena. Păstrați acest card cu dumneavoastră timp de 2 ani după ce vi s-a administrat ultima doză de Rituzena. Aceasta deoarece reacțiile adverse pot să apară la câteva luni după ce ați terminat tratamentul. Când nu trebuie să fiu tratat cu Rituzena? Nu trebuie să fiți tratat cu Rituzena dacă aveți o infecție activă sau o problemă serioasă a sistemului imunitar. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați în prezent sau ați luat recent medicamente care vă pot afecta sistemul imunitar, acestea includ chimioterapicele. Care sunt semnele de apariție ale unei infecții? Fiți atenți la următoarele semne posibile ale infecției: • Febră sau tuse tot timpul • Pierdere în greutate	Rar, Rituzena poate cauza o infecție gravă la nivelul creierului, denumită “Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă” sau LMP. Aceasta poate fi letală. • Semnele LMP includ: - Confuzie, pierdere de memorie, probleme de gândire - Pierderea echilibrului sau dificultăți la mers sau vorbire - Scăderea puterii sau slăbiciune a unei anumite părți a corpului - Vedere încetățată sau pierderea vederii. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți oricare dintre aceste simptome. De asemenea, trebuie să le spuneți despre tratamentul cu Rituzena. Unde pot găsi mai multe informații? Vezi Prospectul Rituzena pentru mai multe informații. Data începerii tratamentului și detaliile de contact Data celei mai recente perfuzii: _____ Data primei perfuzii: _____ Nume pacient: _____ Nume medic: _____ Detalii de contact medic: _____ Vă rugăm să vă asigurați că aveți cu dumneavoastră o listă cu toate medicamentele pe care le luați, la orice vizită la un profesionist în domeniul sănătății. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta dacă aveți orice întrebări referitoare la informația din acest card.

• Durere fără să vă fi rănit • Senzație generală de rău sau apatie Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți oricare dintre aceste simptome. De asemenea, trebuie să le spuneți despre tratamentul cu Rituzena.	
--	--

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rituzena 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă rituximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Rituzena și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rituzena
3. Cum să utilizați Rituzena
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rituzena
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rituzena și pentru ce se utilizează

Ce este Rituzena

Rituzena conține substanța activă „rituximab”. Aceasta este un tip de proteină numită „anticorp monoclonal” care este conceput pentru a se atașa de un anumit tip de celule albe ale sângelui denumite „limfocitele B”. Atunci când rituximabul se atașează la suprafața acestor celule, rituximabul provoacă distrugerea celulelor.

Pentru ce se utilizează Rituzena

Rituzena poate fi utilizată pentru tratamentul mai multor afecțiuni diferite la adulți. Medicul dumneavoastră poate prescrie Rituzena pentru:

a) Limfom non-Hodgkin

Acesta este o boală a țesutului limfatic (parte a sistemului imunitar) care afectează limfocitele B. Rituzena poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente numite „chimioterapice”.

b) Leucemie limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie la adult. LLC afectează limfocitele B, care iau naștere în măduva osoasă și se dezvoltă în nodulii limfatici.

Pacienții cu LLC au prea multe limfocite anormale, care se acumulează în principal în măduva osoasă și sânge. Răspândirea acestor limfocite B anormale este cauza simptomelor pe care le puteți avea. Rituzena în asociere cu chimioterapie distruge aceste celule.

c) Granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică

Rituzena, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este utilizat pentru inducerea remisiunii în granulomatoză cu poliangită (denumită granulomatoza Wegener) sau în poliangită microscopică. Granulomatoza cu poliangită și poliangita microscopică sunt două forme de inflamație a vaselor de sânge care afectează în principal plămânii și rinichii, dar pot afecta de asemenea și alte organe. Limfocitele B sunt implicate în cauza acestor afecțiuni.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rituzena

Nu utilizați Rituzena dacă:

- sunteți alergic la rituximab, la alte proteine care sunt asemănătoare cu rituximabul, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- aveți în prezent o infecție activă severă
- aveți sistemul imunitar slăbit
- aveți insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată severă și aveți granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică.

Nu utilizați Rituzena dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Rituzena.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Rituzena dacă:

- dumneavoastră ați avut vreodată sau este posibil să aveți acum hepatită. Aceasta deoarece, în unele cazuri Rituzena poate determina hepatita B să redevină activă care, în cazuri foarte rare, ar putea fi letală. Pacienții care au avut vreodată hepatită B vor fi examinați cu atenție de către medicul lor pentru a identifica semnele acestei infecții.
- dacă ați avut vreodată probleme la inimă (de exemplu angină, palpitații sau insuficiență cardiacă) sau probleme respiratorii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Rituzena. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să ia măsuri speciale de îngrijire în timpul tratamentului cu Rituzena.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică

- dacă dumneavoastră credeți că ați putea avea o infecție, chiar una ușoară ca o răceală. Celulele afectate de Rituzena ajută în lupta împotriva infecției și trebuie să așteptați până la vindecarea infecției, înainte de administrarea Rituzena. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă în trecut ați avut multe infecții sau aveți infecții severe.
- dacă credeți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat, inclusiv vaccinurile pentru călătoria în străinătate. Unele vaccinuri nu trebuie administrate în același timp cu Rituzena sau în lunile de după tratamentul cu Rituzena. Medicul dumneavoastră va verifica dacă trebuie să faceți vreun vaccin înainte de administrarea Rituzena.

Copii și adolescenți

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu există multe informații cu privire la utilizarea Rituzena la copii și adolescenți.

Rituzena împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante. Aceasta deoarece Rituzena poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Rituzena.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă utilizați medicamente pentru tensiune arterială crescută. Vi se poate cere să nu utilizați

aceste medicamente cu 12 ore înainte de a vi se administra Rituzena. Aceasta deoarece la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale în timp ce li se administrează Rituzena.

- dacă ați utilizat vreodată medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt medicamentele chimioterapice sau medicamentele imunosupresoare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Rituzena.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament. Aceasta deoarece Rituzena poate traversa placenta și poate afecta copilul dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră puteți rămâne gravidă, dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Rituzena. Dumneavoastră trebuie, de asemenea, să continuați cu acestea timp de 12 luni după ultima administrare de Rituzena.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Rituzena. Nu alăptați, de asemenea, timp de 12 luni după ultima administrare de Rituzena. Aceasta deoarece Rituzena poate trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă Rituzena afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Rituzena

Cum vi se administrează

Rituzena vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea acestui tratament. Ei vă vor supraveghea atent în timp ce vi se administrează acest medicament.

Aceasta pentru cazul în care apar reacții adverse.

Vi se va administra întotdeauna Rituzena ca perfuzie (se administrează direct în venă).

Medicamente care se administrează de obicei înainte de Rituzena

Înainte de a vi se administra Rituzena, vi se vor administra alte medicamente (pre-medicație) pentru a preveni sau a reduce reacțiile adverse posibile.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

a) Dacă sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin

- Dacă vi se administrează numai Rituzena
Rituzena vi se va administra o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Sunt posibile repetări ale curelor de tratament cu Rituzena.
- Dacă vi se administrează Rituzena cu chimioterapie
Rituzena vi se va administra în aceeași zi cu chimioterapia. Aceasta se administrează de obicei la fiecare 3 săptămâni până la de 8 ori.

b) Dacă sunteți tratat pentru leucemie limfocitară cronică

Când sunteți tratat cu Rituzena în asociere cu chimioterapie, vi se va administra Rituzena o dată la 21 zile până la administrarea a 6 doze. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia de Rituzena. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze un alt tratament în același timp.

c) Dacă sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică

Tratamentul cu Rituzena este constituit din patru perfuzii distincte administrate la intervale de câte o săptămână. Un medicament care conține un corticosteroid va fi administrat de obicei prin injecție înainte de a începe tratamentul cu Rituzena. Medicamentul care conține corticosteroidul administrat pe cale orală poate fi recomandat de către medicul dumneavoastră în orice moment, pentru a trata afecțiunea dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Marea majoritate a reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate, dar unele pot fi grave și necesită tratament. Rar, câteva dintre aceste reacții s-au finalizat cu deces.

Reacții cauzate de perfuzie

În timpul primei perfuzii sau în decurs de 2 ore după, pot apărea febră, frisoane și tremurături. Mai puțin frecvent, unii pacienți pot manifesta durere la locul perfuziei, vezicule, mâncărimi ale pielii, stare de rău, oboseală, durere de cap, dificultăți la respirație, umflare a limbii și a gâtului, amețeală sau mâncărimi ale nasului, vărsături, înroșire a feței sau palpitații, infarct miocardic sau număr scăzut de trombocite. Dacă aveți o boală cardiacă sau angină pectorală, aceste reacții la perfuzie se pot agrava.

Vă rugăm să spuneți imediat persoanei care vă administrează perfuzia dacă apare oricare dintre aceste simptome, deoarece poate fi necesară reducerea vitezei de perfuzare sau oprirea perfuziei. Puteți avea nevoie de tratament suplimentar, cum ar fi antihistaminice sau paracetamol. Când simptomele dispar sau se ameliorează, se poate continua administrarea perfuziei. Este mai puțin probabil ca aceste reacții să apară după a doua perfuzie. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Rituzena dacă aceste reacții sunt grave.

Infecții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- febră, tuse, dureri în gât, durere arzătoare la urinare, sau vă simțiți slăbit sau aveți o stare generală de rău
- pierdere de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere de vedere – acestea pot fi cauzate de o infecție gravă la nivelul creierului care, foarte rar, a fost letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP).

În timpul tratamentului cu Rituzena puteți face infecții mult mai ușor. Acestea sunt adesea răceli, dar au existat cazuri de pneumonie sau infecții urinare. Acestea sunt enumerate mai jos sub „Alte reacții adverse”.

Afecțiuni ale pielii

Foarte rar pot să apară afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.**

Alte reacții adverse includ:

a) **Dacă sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin sau leucemie limfocitară cronică**

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene sau virale, bronșite
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită uneori de febră sau scădere a numărului de celule din sânge numite „trombocite”
- senzație de rău (greață)
- porțiuni ale scalpului cu alopecie, frisoane, durere de cap
- imunitate mai scăzută – din cauza valorilor scăzute ale anticorpilor din sânge numiți „imunoglobuline” (IgG), care ajută la protejarea împotriva infecției.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale sângelui (sepsis), pneumonie, Herpes zoster, răceală, infecții ale canalului

bronhial, infecții fungice, infecții de origine necunoscută, inflamare a sinusurilor, hepatita B

- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), număr scăzut al tuturor celulelor din sânge
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- nivel crescut de zahăr în sânge, pierdere în greutate, umflare a feței și corpului, valori crescute ale enzimei „lactat dehidrogenază (LDH)” din sânge, valori scăzute ale calciului din sânge
- senzații anormale la nivelul pielii – cum sunt amorțeală, furnicături, înțepături, arsuri, o senzație de frison la nivelul pielii, scădere a simțului tactil
- sentiment de neliniște, dificultăți la adormire
- înroșire accentuată a feței și a altor zone ale pielii ca urmare a dilatării vaselor de sânge
- senzație de amețelă sau anxietate
- creștere a producției de lacrimi, afecțiuni la nivelul canalului lacrimal, inflamare a ochiului (conjunctivită)
- sunete în urechi, durere la nivelul urechii
- afecțiuni ale inimii – cum sunt infarct miocardic și ritm neregulat sau rapid al inimii
- tensiune arterială crescută sau scăzută (o scădere a tensiunii arteriale în special în poziția de stat în picioare)
- contractura musculaturii la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare (bronhospasm), inflamație, iritație la nivelul plămânilor, gâtului sau sinusurilor, dificultăți la respirație, nas care curge
- stare de rău (vărsături), diaree, durere de stomac, iritație sau ulcerare la nivelul gâtului și gurii, dificultăți la înghițire, constipație, indigestie
- tulburări de alimentație, alimentație insuficientă care duce la pierdere în greutate
- urticarie, transpirație crescută, transpirații nocturne
- probleme musculare – cum sunt musculatură în cordată, dureri articulare sau musculare, dureri de spate și cervicale
- disconfort general sau stare de neliniște sau de oboseală, tremurături, sindrom gripal
- disfuncție multiplă de organ.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- probleme de coagulare a sângelui, scădere a producției de celule roșii din sânge și creștere a distrugerii celulelor roșii din sânge (anemie hemolitică aplastică), umflare sau mărire a nodulilor limfatici
- scădere a dispoziției și pierdere a interesului sau plăcerii în activități obișnuite, nervozitate
- modificări ale gustului – cum sunt schimbări în modul în care se simte gustul
- probleme ale inimii – cum sunt ritm al inimii scăzut sau dureri în piept (angină)
- astm, cantitate prea mică de oxigen care ajunge la organele corpului
- umflare la nivelul stomacului.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- creștere temporară a cantității anumitor tipuri de anticorpi în sânge (numiți imunoglobuline – IgM), tulburări chimice în sânge cauzate de descompunerea celulelor canceroase moarte
- afectare a nervilor de la nivelul brațelor și picioarelor, paralizie a feței
- insuficiență cardiacă
- inflamare a vaselor de sânge, inclusiv cele care determină simptome la nivelul pielii
- insuficiență respiratorie
- deteriorare a peretelui intestinal (perforare)
- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate să apară pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra
- insuficiență renală
- pierdere severă a vederii (semn de leziuni ale nervilor la nivelul creierului).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- o scădere întârziată a numărului celulelor albe din sânge
- număr redus de trombocite doar după perfuzie – acesta poate fi reversibil dar, în cazuri rare, poate fi letal
- pierdere a auzului, pierdere a altor simțuri.

b) Dacă sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangieită sau poliangieită microscopică

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții, cum sunt infecții pulmonare, infecții ale tractului urinar (dureri la urinare), răceli și infecții herpetice
- reacții alergice, care apar cel mai probabil în timpul administrării unei perfuzii, dar pot apărea până la 24 de ore de la administrarea perfuziei
- diaree
- tuse sau dificultăți la respirație
- sângerări din nas
- tensiune arterială mare
- dureri articulare sau de spate
- spasme musculare sau tremurături
- senzație de amețală
- tremor (tremurături, deseori ale mâinilor)
- tulburări ale somnului (insomnie)
- umflare a mâinilor sau gleznelor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- indigestie
- constipație
- erupții trecătoare pe piele, inclusiv acnee sau pete
- înroșire a feței sau roșeață a pielii
- nas înfundat
- mușchi încordați sau dureroși
- dureri musculare sau la nivelul mâinilor sau picioarelor
- număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- număr scăzut de trombocite în sânge
- o creștere a cantității de potasiu din sânge
- schimbări în ritmul de bătăie al inimii, sau inima bate mai repede decât în mod normal

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra.
- reapariția unei infecții anterioare cu hepatita B

Rituzera poate de asemenea provoca modificări în rezultatele testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța

acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rituzena

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). Păstrați flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rituzena

- Substanța activă din Rituzena se numește rituximab. Flaconul conține rituximab 100 mg. Fiecare ml de concentrat conține rituximab 10 mg.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, citrat trisodic dihidrat, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Rituzena și conținutul ambalajului

Rituzena este o soluție limpede, incoloră, disponibilă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă. Cutie cu 2 flacone.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Și

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija**Lietuva**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +371 67613859 Tel: +44 1223 424444

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Rituzena 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă rituximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Rituzena și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rituzena
3. Cum să utilizați Rituzena
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rituzena
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rituzena și pentru ce se utilizează

Ce este Rituzena

Rituzena conține substanța activă „rituximab”. Aceasta este un tip de proteină numită „anticorp monoclonal” care este conceput pentru a se atașa de un anumit tip de celule albe ale sângelui denumite „limfocitele B”. Atunci când rituximabul se atașează la suprafața acestor celule, rituximabul provoacă distrugerea celulelor.

Pentru ce se utilizează Rituzena

Rituzena poate fi utilizat pentru tratamentul mai multor afecțiuni diferite la adulți. Medicul dumneavoastră poate prescrie Rituzena pentru:

a) Limfom non-Hodgkin

Acesta este o boală a țesutului limfatic (parte a sistemului imunitar) care afectează limfocitele B. Rituzena poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente numite „chimioterapie”.

b) Leucemie limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie la adult. LLC afectează limfocitele B, care iau naștere în măduva osoasă și se dezvoltă în nodulii limfatici. Pacienții cu LLC au prea multe limfocite anormale, care se acumulează în principal în măduva osoasă și sânge. Răspândirea acestor limfocite B anormale este cauza simptomelor pe care le puteți avea. Rituzena în asociere cu chimioterapie distruge aceste celule.

c) Granulomatoză cu poliangieită sau poliangieită microscopică

Rituzena, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este utilizat pentru inducerea remisiunii în

granulomatoză cu poliangită (denumită granulomatoza Wegener) sau în poliangită microscopică. Granulomatoza cu poliangită și poliangita microscopică sunt două forme de inflamație a vaselor de sânge care afectează în principal plămânii și rinichii, dar pot afecta de asemenea și alte organe. Limfocitele B sunt implicate în cauza acestor afecțiuni.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rituzena

Nu utilizați Rituzena dacă:

- sunteți alergic la rituximab, la alte proteine care sunt asemănătoare cu rituximabul, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- aveți în prezent o infecție activă severă
- aveți sistemul imunitar slăbit
- aveți insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată severă și aveți granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică.

Nu utilizați Rituzena dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Rituzena.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Rituzena dacă:

- dumneavoastră ați avut vreodată sau este posibil să aveți acum hepatită. Aceasta deoarece, în unele cazuri Rituzena poate determina hepatita B să revină activă care, în cazuri foarte rare, ar putea fi letală. Pacienții care au avut vreodată hepatită B vor fi examinați cu atenție de către medicul lor pentru a identifica semnele acestei infecții.
- dacă ați avut vreodată probleme la inimă (de exemplu angină, palpitații sau insuficiență cardiacă) sau probleme respiratorii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Rituzena. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să ia măsuri speciale de îngrijire în timpul tratamentului cu Rituzena.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică

- dacă dumneavoastră credeți că ați putea avea o infecție, chiar una ușoară ca o răceală. Celulele afectate de Rituzena ajută în lupta împotriva infecției și trebuie să așteptați până la vindecarea infecției, înainte de administrarea Rituzena. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă în trecut ați avut multe infecții sau aveți infecții severe.
- dacă credeți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat, inclusiv vaccinurile pentru călătorii în alte țări. Unele vaccinuri nu trebuie administrate în același timp cu Rituzena sau în lunile de după tratamentul cu Rituzena. Medicul dumneavoastră va verifica dacă trebuie să faceți vreun vaccin înainte de administrarea Rituzena.

Copii și adolescenți

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu există multe informații cu privire la utilizarea Rituzena la copii și adolescenți.

Rituzena împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante. Aceasta deoarece Rituzena poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează

Rituzena.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă utilizați medicamente pentru tensiune arterială crescută. Vi se poate cere să nu utilizați aceste medicamente cu 12 ore înainte de a vi se administra Rituzena. Aceasta deoarece la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale în timp ce li se administrează Rituzena.
- dacă ați utilizat vreodată medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt medicamentele chimioterapice sau medicamentele imunosupresoare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Rituzena.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament. Aceasta deoarece Rituzena poate traversa placentă și poate afecta copilul dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră puteți rămâne gravidă, dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Rituzena. Dumneavoastră trebuie, de asemenea, să continuați cu acestea timp de 12 luni după ultima administrare de Rituzena.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Rituzena. Nu alăptați, de asemenea, timp de 12 luni după ultima administrare de Rituzena. Aceasta deoarece Rituzena poate trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă Rituzena afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Rituzena

Cum vi se administrează

Rituzena vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea acestui tratament. Ei vă vor supraveghea atent în timp ce vi se administrează acest medicament. Aceasta pentru cazul în care apar reacții adverse.

Vi se va administra întotdeauna Rituzena ca perfuzie (se administrează direct în venă).

Medicamente care se administrează de fiecare dată înainte de Rituzena

Înainte de a vi se administra Rituzena, vi se vor administra alte medicamente (pre-medicație) pentru a preveni sau a reduce reacțiile adverse posibile.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

a) Dacă sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin

- Dacă vi se administrează numai Rituzena

Rituzena vi se va administra o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Sunt posibile repetări ale curelor de tratament cu Rituzena.

- Dacă vi se administrează Rituzena cu chimioterapie

Rituzena vi se va administra în aceeași zi cu chimioterapia. Aceasta se administrează de obicei la fiecare 3 săptămâni până la de 8 ori.

b) Dacă sunteți tratat pentru leucemie limfocitară cronică

Când sunteți tratat cu Rituzena în asociere cu chimioterapie, vi se va administra Rituzena o dată la 28 zile până la administrarea a 6 doze. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia de Rituzena. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze un alt tratament în același timp.

c) Dacă sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică

Tratamentul cu Rituzena este constituit din patru perfuzii distincte administrate la intervale de câte o săptămână. Un medicament care conține un corticosteroid va fi administrat de obicei prin injecție

Înainte de a începe tratamentul cu Rituzena. Medicamentul care conține corticosteroidul administrat pe cale orală poate fi recomandat de către medicul dumneavoastră în orice moment, pentru a trata afecțiunea dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Marea majoritate a reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate, dar unele pot fi grave și necesită tratament. Rar, câteva dintre aceste reacții s-au finalizat cu deces.

Reacții cauzate de perfuzie

În timpul primei perfuzii sau în decurs de 2 ore după, pot apărea febră, frisoane și tremurături. Mai puțin frecvent, unii pacienți pot manifesta durere la locul perfuziei, vezicule, mâncărimi ale pielii, stare de rău, oboseală, durere de cap, dificultăți la respirație, umflare a limbii și a gâtului, rinoree sau mâncărimi ale nasului, vărsături, înroșire a feței sau palpitații, infarct miocardic sau număr scăzut de trombocite. Dacă aveți o boală cardiacă sau angină pectorală, aceste reacții la perfuzie se pot agrava.

Vă rugăm să spuneți imediat persoanei care vă administrează perfuzia dacă apare oricare dintre aceste simptome, deoarece poate fi necesară reducerea vitezei de perfuzare sau oprirea perfuziei. Puteți avea nevoie de tratament suplimentar, cum ar fi antihistaminice sau paracetamol. Când simptomele dispar sau se ameliorează, se poate continua administrarea perfuziei. Este mai puțin probabil ca aceste reacții să apară după a doua perfuzie. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Rituzena dacă aceste reacții sunt grave.

Infecții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- febră, tuse, dureri în gât, durere arzătoare la urinare, sau vă simțiți slăbit sau aveți o stare generală de rău
- pierdere de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere de vedere – acestea pot fi cauzate de o infecție gravă la nivelul creierului care, foarte rar, a fost letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP).

În timpul tratamentului cu Rituzena puteți face infecții mult mai ușor. Acestea sunt adesea răceli, dar au existat cazuri de pneumonie sau infecții urinare. Acestea sunt enumerate mai jos sub „Alte reacții adverse”.

Afecțiuni ale pielii

Foarte rar pot să apară afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.**

Alte reacții adverse includ:

a) **Dacă sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin sau leucemie limfocitară cronică**

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene sau virale, bronșite
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită uneori de febră sau scădere a numărului de celule din sânge numite „trombocite”
- senzație de rău (greață)
- porțiuni ale scalpului cu alopecie, frisoane, durere de cap
- imunitate mai scăzută – din cauza valorilor scăzute ale anticorpilor din sânge numiți

„imunoglobuline” (IgG), care ajută la protejerea împotriva infecției.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale sângelui (sepsis), pneumonie, Herpes zoster, răceală, infecții ale canalului bronhial, infecții fungice, infecții de origine necunoscută, inflamare a sinusurilor, hepatita B
- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), număr scăzut al tuturor celulelor din sânge
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- nivel crescut de zahăr în sânge, pierdere în greutate, umflare a feței și corpului, valori crescute ale enzimei „lactat dehidrogenază (LDH)” din sânge, valori scăzute ale calciului din sânge
- senzații anormale la nivelul pielii – cum sunt amorteală, furnicături, înțepături, arsuri, senzație de frison la nivelul pielii, scădere a simțului tactil
- sentiment de neliniște, dificultăți la adormire
- înroșire accentuată a feței și a altor zone ale pielii ca urmare a dilatării vaselor de sânge
- senzație de amețală sau anxietate
- creștere a producției de lacrimi, afecțiuni la nivelul canalului lacrimar, inflamare a ochiului (conjunctivită)
- sunete în urechi, durere la nivelul urechii
- afecțiuni ale inimii – cum sunt infarct miocardic și ritm neregulat sau rapid al inimii
- tensiune arterială crescută sau scăzută (o scădere a tensiunii arteriale în special în poziția de stat în picioare)
- contractura musculaturii la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare (bronhospasm), inflamație, iritație la nivelul plămânilor, gâtului sau sinusurilor, dificultăți la respirație, nas care curge
- stare de rău (vărsături), diaree, durere de stomac, iritație sau ulceratie la nivelul gâtului și gurii, dificultăți la înghițire, constipație, indigestie
- tulburări de alimentație, alimentație insuficientă care duce la pierdere în greutate
- urticarie, transpirație crescută, transpirații nocturne
- probleme musculare – cum sunt musculatură încordată, dureri articulare sau musculare, dureri de spate și cervicale
- disconfort general sau stare de neliniște sau de oboseală, tremurături, sindrom gripal
- disfuncție multiplă de organ.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- probleme de coagulare a sângelui, scădere a producției de celule roșii din sânge și creștere a distrugerii celulelor roșii din sânge (anemie hemolitică aplastică), umflare sau mărire a nodulilor limfatici
- scădere a dispoziției și pierdere a interesului sau plăcerii în activități obișnuite, nervozitate
- modificări ale gustului – cum sunt schimbări în modul în care se simte gustul
- probleme ale inimii – cum sunt ritm al inimii scăzut sau dureri în piept (angină)
- astm, cantitate prea mică de oxigen care ajunge la organele corpului
- umflare la nivelul stomacului.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- creștere temporară a cantității anumitor tipuri de anticorpi în sânge (numiți imunoglobuline – IgM), tulburări chimice în sânge cauzate de descompunerea celulelor canceroase moarte
- afectare a nervilor de la nivelul brațelor și picioarelor, paralizie a feței
- insuficiență cardiacă
- inflamare a vaselor de sânge, inclusiv cele care determină simptome la nivelul pielii
- insuficiență respiratorie
- deteriorare a peretelui intestinal (perforare)
- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate să apară pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul

- guri, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra
- insuficiență renală
- pierdere severă a vederii (semn de leziuni ale nervilor la nivelul creierului).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- o scădere întârziată a numărului celulelor albe din sânge
- număr redus de trombocite doar după perfuzie – acesta poate fi reversibil dar, în cazuri rare, poate fi letal
- pierdere a auzului, pierdere a altor simțuri.

b) Dacă sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții, cum sunt infecții pulmonare, infecții ale tractului urinar (dureri la urinar), răceli și infecții herpetice
- reacții alergice, care apar cel mai probabil în timpul administrării unei perfuzii, dar pot apărea până la 24 de ore de la administrarea perfuziei
- diaree
- tuse sau dificultăți la respirație
- sângerări din nas
- tensiune arterială mare
- dureri articulare sau de spate
- spasme musculare sau tremurături
- senzație de amețală
- tremor (tremurături, deseori ale mâinilor)
- tulburări ale somnului (insomnie)
- umflare a mâinilor sau gleznelor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- indigestie
- constipație
- erupții trecătoare pe piele, inclusiv acnee sau pete
- înroșire a feței sau roșeață a pielii
- nas înfundat
- mușchi încordați sau duri
- dureri musculare sau în nivelul mâinilor sau picioarelor
- număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- număr scăzut de trombocite în sânge
- o creștere a cantității de potasiu din sânge
- schimbări în ritmul de bătaie al inimii, sau inima bate mai repede decât în mod normal

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- infecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra.
- reapariția unei infecții anterioare cu hepatita B

Rituzena poate de asemenea provoca modificări în rezultatele testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rituzena

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). Păstrați flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rituzena

- Substanța activă din Rituzena se numește rituximab. Flaconul conține rituximab 500 mg. Fiecare ml de concentrat conține rituximab 10 mg.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, citrat trisolic dihidrat, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Rituzena și conținutul ambalajului

Rituzena este o soluție limpede, incoloră, disponibilă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă. Cutie cu 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Și

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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) 800 970 105

Hrvatska

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

Irlanda

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat