

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Blitzima 100 mg infúzny koncentrát

Blitzima 500 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Blitzima 100 mg infúzny koncentrát

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg rituximabu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu.

Blitzima 500 mg infúzny koncentrát

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg rituximabu.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu.

Rituximab je génovým inžinierstvom pripravená chimérna myšia/ľudská monoklonálna protilátka, ktorá predstavuje glykozylovaný imunoglobulín s konštantnými časťami ľudského IgG1 a variabilnými sekvenciami myšieho ľahkého a ťažkého reťazca. Protilátka je vytvorená cicavčou (ovariálne bunky čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Pomocná látka so známym účinkom

Polysorbáty

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 7 mg polysorbátu 80.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 35 mg polysorbátu 80.

Sodík

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 2,3 mmol (52,6 mg) sodíka.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 11,5 mmol (263,2 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra, bezfarebná tekutina s pH 6,3 – 6,8 a s osmolalitou 329 – 387 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Non-Hodgkinov lymfóm (NHL)

Blitzima je indikovaná na liečbu doteraz neliečených dospelých pacientov v štádiách III-IV folikulového lymfómu v kombinácii s chemoterapiou.

Udržiavacia liečba Blitzimou sa indikuje dospelým pacientom s folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu.

Monoterapia Blitzimou je indikovaná na liečbu dospelých pacientov v štádiách III-IV folikulového lymfómu, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo ktorí sa nachádzajú v druhom alebo nasledujúcom

ďalšom relapse po chemoterapii.

Blitzima je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s CD20 pozitívnym difúznym B-veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom v kombinácii s CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón) chemoterapiou.

Blitzima v kombinácii s chemoterapiou je indikovaná na liečbu pediatrických pacientov (vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s doteraz neliečeným CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL), Burkittovým lymfómom (BL)/Burkittovou leukémiou (akútnou leukémiou zo zrelých B-buniek) (BAL) alebo atypickým Burkittovým lymfómom „Burkitt-like lymfómom“ (BLL) v pokročilom štádiu.

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)

Blitzima v kombinácii s chemoterapiou je indikovaná na liečbu doteraz neliečených dospelých pacientov a dospelých pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL. K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami vrátane Blitzimy alebo u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu Blitzima chemoterapiou.

Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Blitzima, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerova) (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

Blitzima, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaná na indukciu remisie u pediatrických pacientov (vo veku od 2 do menej ako 18 rokov) so závažnou aktívnou GPA (Wegenerova) a MPA.

Pemphigus vulgaris

Blitzima je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemphigus vulgaris (PV).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rituximabu sa má podávať pod starostlivým dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka a v prostredí, kde sú okamžite dostupné prostriedky na úplnú resuscitáciu pacienta (pozri časť 4.4).

Premedikácia a profylaktické lieky

Všetky indikácie

Premedikácia, ktorá pozostáva z antipyretika a antihistaminika, napr. z paracetamolu a difenhydramínu, sa má podať pred každým podaním rituximabu.

Non-Hodgkinov lymfóm a chronická lymfocytová leukémia

U dospelých pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom a s chronickou lymfocytovou leukémiou sa má zväžiť premedikácia glukokortikoidmi, ak sa rituximabu nepodáva v kombinácii s chemoterapiou, ktorá obsahuje glukokortikoid.

U dospelých pacientov s NHL a s CLL, ktorým bol rituximabu podávaný podľa pravidiel 90-minútovej infúzie, sa má zväžiť premedikácia glukokortikoidmi, ak sa rituximabu nepodáva v kombinácii s chemoterapiou, ktorá obsahuje glukokortikoid.

U pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom sa má premedikácia paracetamolom

a H1 antihistaminikom (= difenhydramín alebo ekvivalent) podať 30 až 60 minút pred začiatkom infúzie rituximabu. Okrem toho sa má podať prednizón podľa tabuľky 1.

U pacientov s CLL sa odporúča 48 hodín pred začiatkom liečby začať preventívne s dostatočnou hydratáciou a podávaním urikostatík, aby sa znížilo riziko vzniku syndrómu rozpadu tumoru. Pacientom s CLL, ktorí majú počet lymfocytov $> 25 \times 10^9/l$, sa odporúča krátko pred infúziou rituximabu podať intravenózne 100 mg prednizónu/prednizolónu, aby sa znížil výskyt a závažnosť akútnych reakcií na infúziu a/alebo syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA) a pemphigus vulgaris
U pacientov s GPA alebo MPA, alebo s pemphigus vulgaris, má byť 30 minút každou pred infúziou rituximabu ukončená premedikácia, ktorá pozostáva z intravenózneho podania 100 mg metylprednizolónu, aby sa znížil výskyt a závažnosť reakcií súvisiacich s infúziou (infusion related reactions, IRR).

U dospelých pacientov s GPA alebo s MPA sa pred prvou infúziou rituximabu odporúča intravenózne podávať metylprednizolón počas 1 až 3 dní v dávke 1 000 mg denne (posledná dávka metylprednizolónu sa môže podať v rovnaký deň ako prvá infúzia rituximabu). Následne sa má perorálne podávať prednizón v dávke 1 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 80 mg/deň a treba ju postupne znižovať tak rýchlo, ako to umožňuje klinický stav) počas liečby rituximabu a po 4 týždňovej indukčnej liečbe.

U dospelých pacientov s GPA/MPA alebo s PV sa odporúča profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PJP) počas a po liečbe rituximabu, ak je to vhodné podľa lokálnych odporúčaní pre klinickú prax.

U pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa má pred prvou intravenóznou infúziou rituximabu intravenózne podávať metylprednizolón počas troch dní v dávke 30 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 1 g/deň) na liečbu závažných príznakov vaskulitídy. Pred prvou infúziou rituximabu je možné intravenózne podávať metylprednizolón v dávke 30 mg/kg/deň počas najviac ďalších troch dní.

Po ukončení intravenózneho podávania metylprednizolónu sa má pediatrickým pacientom perorálne podávať prednizón v dávke 1 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 60 mg/deň) a dávka sa má postupne znižovať tak rýchlo, ako to umožňuje klinický stav (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Je dôležité skontrolovať štítky na liekoch, aby sa zaistilo, že sa pacientovi podá správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánna forma) tak, ako je predpísané.

Úprava dávky počas liečby

Neodporúča sa úprava dávky rituximabu. Ak sa rituximab podáva v kombinácii s chemoterapiou, má sa redukovať dávka chemoterapeutík štandardným spôsobom.

Non-Hodgkinov lymfóm

Folikulový non-Hodgkinov lymfóm

Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka rituximabu v kombinácii s chemoterapiou na indukčnú liečbu doteraz neliečených pacientov alebo pacientov s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom je: 375 mg/m² plochy povrchu tela na jeden cyklus, celkovo maximálne 8 cyklov.

Ak je to vhodné, rituximabu sa má podávať 1. deň každého chemoterapeutického cyklu po intravenóznom podaní glukokortikoidných komponentov chemoterapie.

Udržiavacia liečba

- Doteraz neliečený folikulový lymfóm

Odporučená dávka rituximabu, ktorá sa používa ako udržiavacia liečba pacientov s doteraz neliečeným folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela každé 2 mesiace (začínajúc 2 mesiace po poslednej dávke indukčnej terapie) až do progresie ochorenia alebo maximálne po obdobie dvoch rokov (celkovo 12 infúzií).

- Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

Odporučená dávka rituximabu, ktorá sa používa ako udržiavacia liečba pacientov s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu je: 375 mg/m² plochy povrchu tela každé 3 mesiace (začínajúc 3 mesiace po poslednej dávke indukčnej terapie) až do progresie ochorenia alebo maximálne po dobu dvoch rokov (celkovo 8 infúzií).

Monoterapia

- Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

Odporučená dávka pri monoterapii rituximabu, ktorá sa používa ako indukčná liečba dospelých pacientov v štádiách III-IV folikulového lymfómu, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo ktorí sa nachádzajú v druhom alebo nasledujúcom ďalšom relapse po chemoterapii, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva ako intravenózna infúzia raz týždenne počas štyroch týždňov.

Pri opakovanej liečbe rituximabu v monoterapii pacientov, ktorí odpovedali na predošlú liečbu relapsujúceho/refraktérneho folikulového lymfómu rituximabu v monoterapii, odporučená dávka je: 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva ako intravenózna infúzia raz týždenne počas štyroch týždňov (pozri časť 5.1).

Difúzny B-veľkobunkový non-Hodgkinov lymfóm u dospelých

Rituximabu sa má používať v kombinácii s CHOP chemoterapiou. Odporučená dávka je 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva v 1. deň každého cyklu chemoterapie počas 8 cyklov po intravenózne infúzii glukokortikoidnej zložky CHOP. Bezpečnosť a účinnosť rituximabu v kombinácii s inými typmi chemoterapie pri difúznom B-veľkobunkovom non-Hodgkinovom lymfóme nebola stanovená.

Chronická lymfocytová leukémia

Odporúčaná dávka rituximabu v kombinácii s chemoterapiou u doteraz neliečených pacientov a u relapsujúcich/refraktérnych pacientov je 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podá v 0. deň prvého liečebného cyklu, po ktorej nasleduje dávka 500 mg/m² plochy povrchu tela podaných v 1. deň každého ďalšieho cyklu, a to celkovo počas 6 cyklov. Chemoterapia sa má podať až po infúzii rituximabu.

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Pacientom liečeným rituximabu musí byť odovzdaná karta pre pacienta pri každej infúzii.

Indukcia remisie u dospelých

Odporúčané dávkovanie rituximabu na indukciu remisie liečby u dospelých pacientov s GPA a MPA je 375 mg/m² plochy povrchu tela podávaných ako intravenózna infúzia raz týždenne počas 4 týždňov (celkovo štyri infúzie).

Udržiavacia liečba u dospelých

Po indukciu remisie s rituximabu sa udržiavacia liečba u dospelých pacientov s GPA a MPA nemá začať skôr ako 16 týždňov po poslednej infúzii rituximabu.

Po indukciu remisie s inou štandardnou liečbou imunosupresívami, sa udržiavacia liečba rituximabu má začať počas 4-týždňového obdobia, ktoré nasleduje po remisi ochorenia. Rituximabu sa má podávať vo forme dvoch 500 mg intravenózne infúzií oddelených dvoma týždňami,

po ktorých nasleduje 500 mg intravenózna infúzia každých 6 mesiacov. Pacienti majú dostávať rituximabu najmenej 24 mesiacov po dosiahnutí remisie (neprítomnosť klinických prejavov a príznakov). U pacientov, u ktorých môže byť vyššie riziko relapsu, majú lekári zvážiť dlhšie trvanie udržiavacej liečby rituximabu, a to až do 5 rokov.

Pemphigus vulgaris

Pacientom liečeným rituximabu musí byť odovzdaná karta pre pacienta pri každej infúzii.

Odporúčané dávkovanie rituximabu na liečbu pemphigus vulgaris je 1 000 mg podaných intravenózna infúziou, po ktorej sa o dva týždne neskôr podá druhá 1 000 mg intravenózna infúzia v kombinácii s postupným znižovaním dávky glukokortikoidov.

Udržiavacia liečba

Intravenózna infúzia 500 mg udržiavacej dávky sa má podať v 12. a 18. mesiaci a potom v prípade potreby raz za 6 mesiacov alebo na základe zhodnotenia klinického stavu.

Liečba relapsu

V prípade relapsu môžu pacienti dostať 1 000 mg intravenózna infúziu. Lekár má na základe zhodnotenia klinického stavu pacienta zvážiť aj opätovné nasadenie glukokortikoidov alebo zvýšenie ich dávky.

Nasledujúce infúzie sa môžu podať najskôr 16 týždňov po predchádzajúcej.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Non-Hodgkinov lymfóm

U pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov s doteraz neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu sa má rituximabu používať v kombinácii so systémovou chemoterapiou podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) (pozri tabuľky 1 a 2). Odporúčané dávkovanie rituximabu je 375 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA) podávaných intravenózna infúziou. Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky rituximabu iné ako úpravy dávky podľa BSA.

Bezpečnosť a účinnosť liečby rituximabu pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov neboli stanovené pre indikácie iné ako doteraz neliečený CD20 pozitívny DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu. K dispozícii sú iba obmedzené údaje o pacientoch mladších ako 3 roky. Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Rituximabu sa nemá používať u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do < 6 mesiacov s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1 Podávanie rituximabu u pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom

Cyklus	Deň liečby	Podrobnosti týkajúce sa podávania
Predfáza (COP)	rituximabu sa nepodáva	-
1. cyklus indukčnej liečby (COPDAM1)	-2. deň (zodpovedajúci 6. dňu predfázy) 1. infúzia rituximabu	Počas 1. cyklu indukčnej liečby sa prednizón podáva ako súčasť chemoterapeutického režimu a má sa podať pred rituximabu.
	1. deň 2. infúzia rituximabu	rituximabu sa podá po 48 hodinách od prvej infúzie rituximabu.

Cyklus	Deň liečby	Podrobnosti týkajúce sa podávania
2. cyklus indukčnej liečby (COPDAM2)	-2. deň 3. infúzia rituximabu	Počas 2. cyklu indukčnej liečby sa prednizón nepodáva v čase podania rituximabu.
	1. deň 4. infúzia rituximabu	rituximabu sa podá po 48 hodinách od tretej infúzie rituximabu.
1. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 5. infúzia rituximabu	Prednizón sa nepodáva v čase podania rituximabu.
2. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 6. infúzia rituximabu	Prednizón sa nepodáva v čase podania rituximabu.
1. cyklus udržiavacej liečby (M1)	25. až 28. deň 2. cyklu konsolidačnej liečby (CYVE) rituximabu sa nepodáva	Začne sa, keď dôjde k úprave počtu krvných buniek v periférnej krvi po 2. cykle konsolidačnej liečby (CYVE), t. j. keď bude ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l a počet krvných doštičiek > 100 x 10 ⁹ /l
2. cyklus udržiavacej liečby (M2)	28. deň 1. cyklu udržiavacej liečby (M1) rituximabu sa nepodáva	-
ANC = absolútny počet neutrofilov; COP = cyklofosfamid, vinkristín, prednizón; COPDAM = cyklofosfamid, vinkristín, prednizón, doxorubicín, metotrexát; CYM = CYtarabín (Aracytine, Ara--C), metotrexát; CYVE = CYtarabín (Aracytine, Ara-C), VPozid (VP16)		

Tabuľka 2 Liečebný plán pre pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom: súčasná chemoterapia s rituximabu

chemoterapia s flutaminom		
Liečebný plán	Určenie klinického štádia ochorenia („staging“) pacientov	Podrobnosti týkajúce sa podávania
Skupina B	Štádium III s vysokou hladinou LDH (> 2-násobok ULN); Štádium IV bez postihnutia CNS	Predfáza, po ktorej nasledujú 4 cykly: 2 cykly indukčnej liečby (COPADM) s HDMTX 3 g/m ² a 2 cykly konsolidačnej liečby (CYM)
Skupina C	Skupina C1: B-AL bez postihnutia CNS; Štádium IV a B-AL s postihnutím CNS a bez nálezov blastov v CSF	Predfáza, po ktorej nasleduje 6 cyklov: 2 cykly indukčnej liečby (COPADM) s HDMTX 8 g/m ² , 2 cykly konsolidačnej liečby (CYVE) a 2 cykly udržiavacej liečby (M1 a M2)
	Skupina C3: B-AL s nálezom blastov v CSF; Štádium IV s nálezom blastov v CSF	
Následné cykly sa majú podávať hneď, ako dôjde k obnove počtu krvných buniek a ako to umožňuje stav pacienta s výnimkou cyklov udržiavacej liečby, ktoré sa podávajú v 28-dňových intervaloch.		
B-AL = Burkittova leukémia (akútna leukémia zo zreých B-buniek); CSF = likvor resp. mozgovomiešny mok (cerebrospinal fluid); CNS = centrálny nervový systém; HDMTX = vysokodávkovaný metotrexát (high-dose methotrexate); LDH = laktátdehydrogenáza; ULN = horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal).		

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Indukcia remisie

Odporúčané dávkovanie rituximabu na indukciu remisie u pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA alebo MPA je 375 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA) podávaných ako intravenózne infúzie raz týždenne počas 4 týždňov.

Bezpečnosť a účinnosť liečby rituximabu u pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov neboli stanovené pre indikácie iné ako závažná aktívna GPA alebo MPA.

Rituximabu sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky so závažnou aktívnou GPA alebo MPA, keďže existuje možnosť neadekvátnej imunitnej odpovede na detské očkovacie látky proti bežným detským ochoreniam preventabilným očkovaním (napr. osýpky, príušnice, ružienka a detská obrna) (pozri časť 5.1).

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 a viac rokov nie je potrebná úprava dávky.

Spôsob podávania

Všetky indikácie

Pripravený roztok rituximabu sa má podávať ako intravenózna infúzia pomocou na to určenej infúznej súpravy. Nemá sa podávať intravenózne pod tlakom alebo formou bolusu.

Pacienti sa majú pozorne sledovať z hľadiska rozvoja syndrómu uvoľnenia cytokínov (pozri časť 4.4). Podávanie infúzie sa má okamžite prerušiť u pacientov, u ktorých došlo k rozvoju závažných reakcií, najmä ťažkej dýchavičnosti, bronchospazmu alebo hypoxie. U pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom sa má potom vyšetriť prítomnosť syndrómu rozpadu nádoru vrátane uskutočnenia vhodných laboratórnych vyšetrení a rtg. snímky hrudníka zamerané na prítomnosť pľúcnych infiltrátov. U všetkých pacientov sa má znovu začať s infúziou až po úplnom ústupe všetkých príznakov a po normalizácii laboratórnych hodnôt a hrudníkových rtg. nálezov. Zároveň nesmie rýchlosť obnovennej infúzie prevýšiť polovicu pôvodnej rýchlosti. Ak sa opäť objavia rovnaké vážne nežiaduce reakcie, má sa skutočne individuálne zvážiť prerušenie liečby.

Mierne alebo stredne závažné reakcie súvisiace s infúziou (IRR) (časť 4.8) obyčajne reagujú na zníženie rýchlosti infúzie. Po zlepšení príznakov je možné rýchlosť infúzie zvýšiť.

Non-Hodgkinov lymfóm, chronická lymfocytová leukémia, pemphigus vulgaris u dospelých a granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA) u dospelých a pediatrických pacientov

Prvá infúzia

Odporúčaná počiatočná rýchlosť infúzie je 50 mg/hod.; po prvých 30 minútach sa môže zvýšiť každých 30 minút o 50 mg/hod. až do maxima 400 mg/hod.

Nasledujúce infúzie

Nasledujúce dávky rituximabu sa môžu podať počiatočnou rýchlosťou infúzie 100 mg/hod. a môže sa zvyšovať o 100 mg/hod. v 30-minútových intervaloch až do maxima 400 mg/hod.

Non-Hodgkinov lymfóm- pediatrickí pacienti

Prvá infúzia

Odporúčaná počiatočná rýchlosť infúzie je 0,5 mg/kg/hod. (maximálne 50 mg/hod.); každých 30 minút sa môže zvýšiť o 0,5 mg/kg/hod. až do maxima 400 mg/hod., ak sa neobjavia žiadne reakcie z precitlivenosti alebo reakcie súvisiace s infúziou.

Nasledujúce infúzie

Nasledujúce dávky rituximabu sa môžu podať počiatočnou rýchlosťou infúzie 1 mg/kg/hod. (maximálne 50 mg/hod.); každých 30 minút sa môže zvýšiť o 1 mg/kg/hod. až do maxima 400 mg/hod.

Dospelí pacienti – len non-Hodgkinov lymfóm (NHL) a chronická lymfocytová leukémia (CLL):

Ak sa u pacientov počas 1. cyklu nevyskytli nežiaduce udalosti súvisiace s infúziou 3. alebo 4. stupňa, v 2. cykle sa môže podať 90-minútová infúzia s režimom chemoterapie s obsahom glukokortikoidov. Začnite s rýchlosťou 20 % z celkovej dávky podanej počas prvých 30 minút a zvyšných 80 % z celkovej dávky podanej počas nasledujúcich 60 minút. Ak je 90-minútová infúzia tolerovaná v cykle 2, rovnakú rýchlosť možno použiť aj pri podávaní zvyšku liečebného režimu (cez cyklus 6 alebo 8). Pacientom, ktorí majú klinicky významné kardiovaskulárne ochorenie vrátane arytmií alebo predchádzajúce závažné reakcie na infúziu na predchádzajúcu biologickú liečbu alebo na rituximab, sa nemá podávať rýchlejšia infúzia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z ďalších pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

Ťažko imunokompromitovaní pacienti.

Závažné zlyhanie srdca (New York Heart Association stupeň IV) alebo závažné, nekontrolované ochorenie srdca len pri použití pri reumatoidnej artritíde, granulomatóze s polyangiitídou, mikroskopickej polyangiitíde a pri pemphigus vulgaris (pozri časť 4.4 poruchy srdca a srdcovej činnosti).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do) sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pacientom liečeným rituximabom pri reumatoidnej artritíde, GPA, MPA alebo pri pemphigus vulgaris musí byť odovzdaná karta pre pacienta pri každej infúzii. Karta pre pacienta obsahuje dôležité bezpečnostné informácie pre pacientov, so zreteľom na možné zvýšené riziko infekcií vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

Po použití rituximabu boli hlásené veľmi zriedkavé prípady smrteľnej PML. Po používaní rituximabu pri liečbe reumatoidnej artritídy a autoimúnnych ochorení [vrátane systémového lupus erythematosus (SLE) a vaskulitídy] a počas postmarketingového používania rituximabu u pacientov s NHL a CLL (kde väčšina pacientov dostávala rituximabu v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek). Pacienti musia byť sledovaní v pravidelných intervaloch kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa neurologickým príznakom alebo prejavom, ktoré by mohli naznačovať PML. V prípade podozrenia na PML sa musí ďalšie podávanie lieku prerušiť, pokiaľ sa diagnóza PML nevytlúči. Lekár má zhodnotiť stav pacienta, či príznaky poukazujú na neurologickú dysfunkciu, av kladnom prípade posúdiť ich súvislosť s PML. Podľa klinickej indikácie sa má zvážiť konzultácia s neurológom.

Pri akýchkoľvek pochybnostiach sa majú zvážiť ďalšie vyšetrenia, vrátane magnetickej rezonancie, prednostne s kontrastom, vyšetrenie mozgovomiešneho moku (CSF, cerebrospinal fluid) na JC vírusovú DNA a opakované neurologické vyšetrenia.

Ak dôjde k vzniku PML, podávanie rituximabu sa musí trvalo ukončiť.

Po rekonštitúcii imunitného systému u imunokompromitovaných pacientov s PML sa pozorovala stabilizácia alebo zlepšenie. Nie je známe, či včasná detekcia PML a ukončenie liečby rituximabom môže viesť k podobnej stabilizácii alebo zlepšeniu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených rituximab, sa vyskytli angina pectoris, srdcové arytmie ako napr. predsieňový flutter a fibrilácie, zlyhanie srdca a/alebo infarkt myokardu. Preto sa pacienti s anamnézou ochorenia srdca a/alebo kardiotoxikkej chemoterapie majú pozorne sledovať

Infekcie

Na základe mechanizmu účinku rituximab a vedomosti, že B-bunky zohrávajú dôležitú úlohu v udržiavaní normálnej imunitnej odpovede, majú pacienti zvýšené riziko infekcie po liečbe rituximab (pozri časť 5.1). Počas liečby rituximab sa môžu vyskytnúť závažné infekcie vrátane úmrtí (pozri časť 4.8). rituximab sa nemá podávať pacientom s aktívnou, závažnou formou infekcie (napr. tuberkulóza, sepsa a oportúnne infekcie, pozri časť 4.3) alebo pacientom so závažne oslabeným imunitným systémom (napr. ak hladiny CD4 alebo CD8 sú veľmi nízke). Lekári majú postupovať opatrne, ak uvažujú nad použitím rituximab u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo s anamnézou stavov, ktoré môžu byť ďalšou predispozíciou k rozvoju závažnej infekcie u pacientov napr. hypogamaglobulinémie (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby rituximab sa odporúča stanoviť hladiny imunoglobulínov.

Pacienti, ktorí ohlásia prejavy a príznaky infekcie po liečbe rituximab, sa majú ihneď vyšetriť a vhodne liečiť. Pred podaním ďalšieho liečebného cyklu rituximab sa majú pacienti opäť vyšetriť z dôvodu možného rizika infekcií.

Informácie o progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML), pozri časť PML vyššie.

Po použití rituximabu boli hlásené prípady enterovírusovej meningoencefalitídy vrátane úmrtí.

Infekcie hepatitídy B

U pacientov liečených rituximab boli hlásené prípady reaktivácie hepatitídy B vrátane prípadov so smrteľným následkom. Väčšina týchto pacientov bola tiež vystavená cytotoxikkej chemoterapii. Obmedzené množstvo informácií z jednej štúdie u pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL naznačuje, že liečba rituximab môže tiež zhoršiť primárnu infekciu hepatitídou B.

Pred začiatkom liečby rituximab sa má u všetkých pacientov urobiť skríning na vírus hepatitídy B (HBV). Skríning by mal minimálne pozostávať z vyšetrenia HbsAg-statusu a HbcAb-statusu. Tieto vyšetrenia môžu byť doplnené ďalšími vhodnými markermi v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nemajú liečiť rituximab. Liečba pacientov so sérologickou pozitivitou hepatitídy B (buď HBsAg alebo HbcAb) má byť pred začiatkom konzultovaná s hepatológom a pacienti majú byť prísne sledovaní a liečení v súlade s lokálnymi postupmi, aby sa predišlo reaktivácii hepatitídy B.

Falošne negatívne výsledky sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií

Vzhľadom na riziko falošne negatívnych výsledkov sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií je potrebné zvážiť alternatívne diagnostické nástroje v prípade pacientov, u ktorých sú prítomné príznaky svedčiadce o zriedkavom infekčnom ochorení, napr. západonílsky vírus a neuroborelióza.

Kožné reakcie

Boli hlásené závažné kožné reakcie, niektoré so smrteľným koncom, ako je toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.8). V prípade takýchto udalostí, ktoré môžu súvisieť s rituximab, sa má liečba natrvalo ukončiť.

Non-Hodgkinov lymfóm a chronická lymfocytová leukémia

Reakcie súvisiace s infúziou

Rituximabu je spojená s reakciami súvisiacimi s infúziou, čo môže byť spôsobené uvoľnením cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov. Syndróm uvoľnenia cytokínov môže byť klinicky nerozoznateľný od akútnych reakcií z precitlivenosti.

Tento súbor reakcií, ktorý zahŕňa syndróm uvoľnenia cytokínov, syndróm rozpadu nádoru a anafylaktické reakcie a reakcie z precitlivenosti, je popísaný ďalej.

Počas používania intravenózne formy rituximabu po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie súvisiace s podávaním infúzie s následkom smrti, ktoré sa objavili v priebehu 30 minút až 2 hodín po začatí prvej intravenózne infúzie rituximabu. Charakterizované boli pľúcnymi príhodami a v niektorých prípadoch zahŕňali rýchly rozpad nádoru a znaky syndrómu rozpadu nádoru spolu s horúčkou, triaškou, zimnicou, hypotenziou, urtikáriou, angioedémom a inými príznakmi (pozri časť 4.8).

Ťažký syndróm uvoľnenia cytokínov je charakterizovaný ťažkou dýchavičnosťou, ktorú často sprevádza bronchospazmus a hypoxia, navyše horúčka, triašky, zimnice, urtikária a angioedém. Tento syndróm môže mať niektoré spoločné črty so syndrómom rozpadu nádoru, ako napr. hyperurikémia, hyperkaliémia, hypokaliémia, hyperfosfatémia, akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie laktátdehydrogenázy (LDH) a môže byť spojený s akútnym zlyhaním dýchania a úmrtím. Akútne zlyhanie dýchania môže byť sprevádzané udalosťami ako napr. pľúcny intersticiálny infiltrát alebo edém, ktoré sú viditeľné na rtg. snímke hrudníka. Syndróm sa často prejaví do jednej alebo dvoch hodín od začiatku prvej infúzie. Pacienti s anamnézou pľúcnej insuficiencie alebo nádorových pľúcnych infiltrátov môžu mať väčšie riziko horšej prognózy a majú sa liečiť so zvýšenou opatrnosťou. U pacientov s rozvinutým závažným syndrómom uvoľnenia cytokínov sa má okamžite prerušiť podávanie infúzie (pozri časť 4.2) a majú dostať agresívnu symptomatickú liečbu. Keďže po úvodnom zlepšení klinických príznakov môže nasledovať zhoršenie, títo pacienti sa majú pozorne sledovať až do vymiznutia syndrómu rozpadu nádoru a pľúcneho infiltrátu alebo ich vylúčenia. Ďalšia liečba u pacientov po úplnom odznení prejavov a symptómov zriedkavo viedla k opätovnému rozvoju ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Pacienti s veľkou nádorovou záťažou alebo s vysokým počtom ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujúcich malígnych buniek, ako napríklad pacienti s CLL, ktorí môžu byť vystavení vyššiemu riziku najmä ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov, sa majú liečiť len s mimoriadnou opatrnosťou. Títo pacienti sa majú veľmi pozorne sledovať počas prvej infúzie. U týchto pacientov sa má zvážiť zníženie rýchlosti podávania prvej infúzie alebo rozdelenie dávky do dvoch dní počas prvého cyklu a každého ďalšieho cyklu, ak je počet lymfocytov stále $> 25 \times 10^9/l$.

Nežiaduce reakcie všetkých typov, ktoré súviseli s podaním infúzie, sa pozorovali u 77% pacientov liečených rituximabom, (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov sprevádzaného hypotenziou a bronchospazmom u 10 % pacientov), pozri časť 4.8. Tieto príznaky sú spravidla reverzibilné po prerušení infúzie rituximabu a po podaní antipyretika, antihistaminika, a niekedy kyslíka, intravenózneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo bronchodilatancií, a ak je to potrebné glukokortikoidov. Prosím pozri vyššie syndróm uvoľnenia cytokínov kvôli vážnym reakciám.

Po intravenóznom podaní bielkovín pacientom boli hlásené prípady anafylaktických reakcií a iných reakcií z precitlivenosti. Na rozdiel od syndrómu uvoľnenia cytokínov sa pravé reakcie z precitlivenosti typicky objavujú v priebehu niekoľkých minút od začiatku infúzie. V prípade výskytu alergickej reakcie počas podávania rituximabu majú byť okamžite dostupné lieky na liečbu reakcií z precitlivenosti, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy. Klinické prejavy anafylaxie sa môžu podobáť klinickým prejavom syndrómu uvoľnenia cytokínov (opísané vyššie). Reakcie z precitlivenosti boli hlásené zriedkavejšie ako príznaky syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Ďalšie reakcie, nahlásené v niekoľkých prípadoch, boli infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopénia.

Vzhľadom na možnosť vzniku hypotenzie počas podávania rituximabu sa má zvážiť vysadenie antihypertenzív 12 hodín pred podaním infúzie rituximabu.

Hematologická toxicita

Napriek tomu, že rituximabu v monoterapii nemá myelosupresívne účinky, je potrebná opatnosť pri zvažovaní liečby pacientov s počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 75 \times 10^9/l$, pretože klinické skúsenosti v tejto populácii sú obmedzené. Rituximab sa použil u 21 pacientov, ktorí sa podrobili autológnej transplantácii kostnej drene a u ďalších rizikových skupín s predpokladanou zníženou funkciou kostnej drene bez známk myelotoxicity.

Počas liečby rituximabom sa má pravidelne kontrolovať kompletný krvný obraz, vrátane počtu neutrofilov a trombocytov.

Imunizácie

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe rituximabom nie je preskúmaná u NLL a CLL pacientov a vakcinácia živými vírusovými vakcínami sa neodporúča. Pacientom liečeným rituximabom môžeme podať neživú vakcínu, avšak miera odpovede na neživú vakcináciu sa môže znížiť. V nerandomizovanej štúdii mali dospelí pacienti s relapsujúcim NHL nižšieho stupňa, ktorí podstúpili monoterapiu rituximabom, v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých neliečených osôb, nižšiu mieru odpovede na vakcináciu tetanovým antigénom (16% vs. 81%) a KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) neoantigénom (4% vs. 76% pri vyhodnocovaní > 2 -násobného nárastu v titri protilátok). U CLL pacientov sa predpokladajú podobné výsledky, ak sa berie do úvahy podobnosť medzi týmito ochoreniami avšak nebolo to skúmané v klinických skúšaniach.

Priemerné titry protilátok pred liečbou oproti skupine antigénov (*Streptococcus pneumoniae*, chrípka typu A, mumps, rubeola, ovčie kiahne) ostali nezmenené prinajmenšom po dobu 6 mesiacov po liečbe rituximabom.

Pediatrická populácia

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o pacientoch mladších ako 3 roky. Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Reumatoidná artritída, granulomatóza s polyangiitídou (GPA), a mikroskopická polyangiitída (MPA) a pemphigus vulgaris

Pacienti s reumatoidnou artritídou bez predchádzajúcej liečby metotrexátom (MTX)

Používanie rituximabu u pacientov bez predchádzajúcej liečby MTX sa neodporúča, pretože nebol potvrdený priaznivý pomer prínosu a rizika liečby.

Reakcie súvisiace s infúziou

Rituximab sa spája s reakciami súvisiacimi s infúziou (IRR), čo môže byť spôsobené uvoľnením cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s reumatoidnou artritídou hlásené závažné IRR so smrteľnými následkami. V klinických skúšaniach s reumatoidnou artritídou väčšina udalostí súvisiacich s infúziou bola miernej až strednej závažnosti. Najčastejšími príznakmi boli alergické reakcie ako bolesti hlavy, pruritus, dráždenie v hrdle, pocity návalu horúčavy, vyrážky, žihľavka, hypertenzia a pyrexia. Celkovo bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou, väčší po prvej infúzii než po druhej infúzii, a to v ktoromkoľvek liečebnom cykle. Výskyt IRR klesal s každým ďalším cyklom (pozri časť 4.8). Hlásené reakcie boli zvyčajne reverzibilné po znížení rýchlosti alebo po prerušení infúzie rituximabu a po podaní antipyretika, antihistaminika, prípadne kyslíka, intravenózneho roztoku chloridu sodného alebo bronchodilatancií, a glukokortikoidov, ak sa to vyžadovalo. Pacientov so srdcovými ochoreniami a tých, u ktorých sa v minulosti vyskytli kardiopulmonálne nežiaduce reakcie, je potrebné starostlivo monitorovať. V závislosti od závažnosti IRR a potrebných intervencií sa má dočasne alebo trvalo prerušiť podávanie rituximabu. Vo väčšine prípadov môže infúzia po úplnom ústupe príznakov pokračovať s rýchlosťou zníženou na 50% (napr. zo 100 mg/hod na 50 mg/hod).

V prípade výskytu alergickej reakcie počas podávania rituximabu majú byť okamžite dostupné lieky na liečbu reakcií z precitlivenosti, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy.

Údaje o bezpečnosti rituximabu u pacientov so stredne závažným zlyhaním srdca (NYHA stupeň III) alebo so závažným, nekontrolovaným ochorením srdca a ciev nie sú k dispozícii. U pacientov, ktorí sa liečili rituximabom, sa pozoroval výskyt symptómov už existujúcej ischémie srdca, ako napr. angina pectoris ako aj fibrilácia predsiení a predsieňový flutter. Preto sa má u pacientov so známou anamnézou ochorenia srdca a u tých, u ktorých sa v minulosti vyskytli kardiopulmonálne nežiaduce reakcie, pred podaním rituximabu zvážiť riziko kardiovaskulárnych komplikácií vyplývajúcich z reakcií na infúziu, a pacienti sa majú starostlivo sledovať počas podávania infúzie. Vzhľadom na možnosť vzniku hypotenzie počas podávania infúzie rituximabu sa má zvážiť vysadenie antihypertenzíva 12 hodín pred podaním infúzie rituximabu.

IRR boli u pacientov s GPA, MPA a s pemphigus vulgaris zhodné s tými, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou v klinických skúšaní a v období po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8).

Neutropénia s neskorým nástupom

Pred každým cyklom rituximabu, pravidelne až do 6 mesiacov po ukončení liečby sa má merať počet neutrofilov v krvi, z dôvodu prejavov alebo symptómov infekcie (pozri časť 4.8).

Imunizácia

Lekári majú skontrolovať očkovací status pacienta a pacienti majú byť, ak je to možné, podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby rituximabom. Očkovania majú byť dokončené aspoň 4 týždne pred podaním prvej dávky rituximabu.

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe rituximabom ešte nie je preskúmaná. Preto sa vakcinácia živými vírusovými vakcínami pri liečbe rituximabom alebo pri zníženom počte periférnych B-buniek neodporúča.

Pacienti liečení rituximabom môžu byť očkovaní neživými vakcínami, avšak miera odpovede na neživú vakcináciu sa môže znížiť. V randomizovanom skúšaní mali pacienti s reumatoidnou artritídou liečení rituximabom a metotrexátom porovnateľné reakcie na tetanový antigén (39% vs. 42%), zníženú odpoveď na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu (43% vs. 82% na aspoň 2 pneumokokové protilátkové sérotypy) a KLH neoantigén (47% vs. 93%) pri podaní 6 mesiacov po liečbe rituximabom, v porovnaní s tými pacientami, ktorí užívali iba metotrexát. Ak sa počas liečby rituximabom vyžaduje vakcinácia neživou vakcínou, má sa ukončiť aspoň 4 týždne pred začiatkom ďalšieho cyklu podávania rituximabu.

Celkové skúsenosti s opakovanou liečbou reumatoidnej artritídy rituximabom počas jedného roka ukazujú, že percento pacientov s pozitívnymi titrami protilátok proti *S. pneumoniae*, chrípke, mumpsu, rubeole, ovčím kiahňam a tetanovému toxoidu bolo všeobecne podobné s percentom pacientov pred začiatkom liečby.

Sprievodné/následné podanie ďalších DMARD pri reumatoidnej artritíde

Sprievodné podanie rituximabu a antireumatickej liečby inej ako je stanovená pre indikáciu reumatoidnej artritídy a dávkovanie sa neodporúča.

Existuje len obmedzené množstvo údajov z klinických skúšaní pre celkové posúdenie bezpečnosti sekvenčného použitia iných DMARD (vrátane inhibítorov TNF a iných biologických látok) po liečbe rituximabom (pozri časť 4.5). Dostupné údaje ukazujú, že miera klinicky významných infekcií je nezmenená, ak sa takáto liečba podá u pacientov, ktorí boli predtým liečení rituximabom, ale napriek tomu, u pacientov je potrebné pozorne sledovať vznik prejavov infekcie, ak sa im podávajú biologické látky a/alebo DMARD po liečbe rituximabom.

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvyšovať riziko malignity. Avšak dostupné údaje nenaznačujú zvýšené riziko malignity u rituximabu používaného v autoimunitných indikáciách nad rámec rizika malignity už súvisiaceho so základným autoimunitným stavom.

Pomocné látky

Polysorbáty

Tento liek obsahuje 7 mg polysorbátu 80 (E433) v 10 ml injekčnej liekovke a 35 mg polysorbátu 80 (E433) v 50 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,7 mg/ml (pre 10 ml injekčnú liekovku) alebo 3,5 mg/ml (pre 50 ml injekčnú liekovku). Polysorbáty môže spôsobiť alergické reakcie.

Sodík

Tento liek obsahuje 2,3 mmol (alebo 52,6 mg) sodíka v jednej 10 ml injekčnej liekovke a 11,5 mmol (alebo 263,2 mg) sodíka v jednej 50 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,6 % (pre 10 ml injekčnú liekovku) a 13,2 % (pre 50 ml injekčnú liekovku) WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o možných liekových interakciách rituximabu.

Ukázalo sa, že u pacientov s CLL nemalo súbežné podávanie rituximabu vplyv na farmakokinetiku fludarabínu a cyklofosfamidu. Okrem toho, fludarabín a cyklofosfamid nemajú žiaden zrejмый účinok na farmakokinetiku rituximabu.

Súbežné podávanie s metotrexátom nemá vplyv na farmakokinetiku rituximabu u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Pacienti s vytvorenými ľudskými protilátkami proti myším proteínom (HAMA) alebo s protilátkami proti liečivu (anti-drug antibody, ADA) môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti, ak sa liečia inými diagnostickými alebo terapeutickými monoklonálnymi protilátkami.

U pacientov s reumatoidnou artritídou dostalo 283 pacientov následnú liečbu biologickým DMARD po liečbe rituximabom. U týchto pacientov bol výskyt klinicky významných infekcií počas liečby rituximabom 6,01 na 100 pacientorokov v porovnaní so 4,97 na 100 pacientorokov po liečbe biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na dlhý retenčný čas rituximabu u pacientov s depléciou B-buniek musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby rituximabom a počas 12 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

O IgG imunoglobulínoch je známe, že prechádzajú cez placentu.

Hladiny B-buniek u ľudských novorodencov po podaní rituximabu matke sa v klinických skúšaníach neskúmali. Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolovateľné údaje zo štúdií u gravidných žien, avšak u niektorých dojčiat narodených matkám, ktorým sa podával rituximab počas gravidity, boli hlásené prechodná deplécia B-buniek a lymfocytopenia. Podobné účinky sa pozorovali v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3). Z týchto dôvodov sa rituximab nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný úžitok neprevýši potenciálne riziko.

Dojčenie

Obmedzené údaje o vylučovaní rituximabu do materského mlieka naznačujú veľmi nízke koncentrácie rituximabu v mlieku (relatívna dávka pre dojča menej ako 0,4 %). Niekoľko prípadov následného sledovania dojčených detí popisuje normálny rast a vývin až do 2 rokova. Avšak, keďže sú tieto údaje obmedzené a dlhodobé následky dojčených detí ostávajú neznáme, dojčenie sa neodporúča počas liečby rituximabom a optimálne počas 6 mesiacov po ukončení liečby rituximabom.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neodhalili škodlivé účinky rituximabu na reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Rituximabu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci farmakologická aktivita a doteraz hlásené nežiaduce reakcie poukazujú na to, že Rituximab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Skúsenosti s non-Hodgkinovým lymfómom a chronickou lymfocytovou leukémiou u dospelých

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil rituximabu pri non-Hodgkinovom lymfóme a pri chronickej lymfocytovej leukémii je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a z post-marketingového sledovania. Títo pacienti boli liečení buď rituximabom v monoterapii (ako indukčná liečba alebo udržiavacia liečba po indukčnej liečbe), alebo v kombinácii s chemoterapiou.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov, ktorí dostávali rituximab, boli IRR, ktoré sa vyskytli u väčšiny pacientov počas prvej infúzie. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znižuje s ďalšími infúziami a po ôsmich dávkach rituximabu je menší ako 1 %.

Infekčné udalosti (najmä bakteriálne a vírusové) sa vyskytli u približne 30-55% pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s NHL a u 30-50% pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s CLL.

Najčastejšie hlásenými alebo pozorovanými závažnými nežiaducimi reakciami boli:

- IRR (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov, syndrómu rozpadu nádoru), pozri časť 4.4.
- Infekcie, pozri časť 4.4.
- Kardiovaskulárne príhody, pozri časť 4.4.

Ďalšie hlásené závažné nežiaduce reakcie vrátane reaktívacie hepatitídy B a PML (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených na samotný rituximab alebo na kombináciu s chemoterapiou, sú uvedené v tabuľke 3. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemohla byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach alebo počas post-marketingového sledovania u pacientov s ochorením NHL a CLL, ktorí sa

liečili rituximabom v monoterapii/udržiavacou liečbou alebo v kombinácii s chemoterapiou

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	bakteriálne infekcie, vírusové infekcie, +bronchitída	sepsa, +pneumónia, +febrilná infekcia, +pásový opar, +infekcia respiračného traktu, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, +akútna bronchitída, +sinusitída, hepatitída B ¹		závažná vírusová infekcia ² , pneumocy stis jirovecii	PML	enterovírusová meningoencefalití da ^{2,3}
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, +febrilná neutropénia, +trombocytopenia	anémia, +pancytopénia , +granulocytopenia	poruchy koagulácie, aplastická anémia, hemolytická anémia, lymfadenop atia		prechodné zvýšenie IgM hladín v sére ⁴	neskorá neutropénia ⁴
Poruchy imunitného systému	reakcie súvisiace s podávaním infúzie ⁵ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxia	syndróm rozpadu tumoru, syndróm uvoľnenia cytokínov ⁵ , sérová choroba	akútna reverzibilná trombocytopenia súvisiaca s podávaním infúzie ⁵
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, úbytok hmotnosti, periférny edém, edém tváre, zvýšená hodnota LDH, hypokalcémia				
Psychické poruchy			depresia, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézia, hypestézia, agitácia, nespavosť, vazodilatácia, závrat, úzkosť	dysgeúzia		periférna neuropatia, ochrnutie tváre ⁶	kraniálna neuropatia, strata iných zmyslov ⁶
Poruchy oka		porucha slzenia, zápal spojoviek			závažná strata zraku ⁵	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolesť ucha				strata sluchu ⁵

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		+infarkt myokardu ^{5 a 7} , +arytmia, +fibrilácia predsiení, tachykardia, +porucha srdca	+zlyhanie ľavej komory, +supraventri- kulárna tachykardia, +ventrikulár- na tachykardia, +angína, +ischémia myokardu, bradykardia	závažné srdcové poruchy ^{5 a 7}	zlyhanie srdca ^{5 a 7}	
Poruchy ciev		hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hypotenzia			vaskulitída (prevažne kožná), leukocytoklast- ická vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		broncho- spazmus ⁴ , respiračné ochorenie, bolesť na hrudníku, dyspnoe, zväčšujúci sa kašeľ, rinitída	astma, bronchioliti- s obliterans, porucha pľúc, hypoxia	intersticiál- na pľúcna choroba ⁸	zlyhanie dýchania ⁵	pľúcne infiltráty
Poruchy gastrointestinál- neho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, bolesť brucha, dysfágia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, dráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		gastrointestinál- na perforácia ⁸	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka, +alopécia	urtikária, potenie, nočné potenie, +poruchy kože			závažné pľuzgierovité reakcie kože, Stevensov- Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) ⁸	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť šije, bolesť				

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhanie obličiek ⁵	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, triaška, asténia, bolesť hlavy	bolesť v oblasti tumoru, nával horúčavy, nevoľnosť, syndróm prechladnutia, ⁺ únava, ⁺ trasenie, ⁺ multi-orgánové zlyhanie ⁵	bolesť v mieste infúzie			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgG					

Pre každý výraz bola frekvencia výskytu založená na reakciách všetkých stupňov (od miernych k závažným) s výnimkou výrazov označených "+", kde frekvencia výskytu bola založená len na závažných ($\geq$ stupeň 3 všeobecných kritérií toxicity NCI) reakciách. Bola hlásená len najvyššia frekvencia výskytu pozorovaná v skúšaníach.

¹ Zahŕňa reaktiváciu a primárne infekcie: frekvencia výskytu založená na režime R-FC pri relapsujúcej/refraktérnej CLL

² Pozri tiež nižšie časť infekcie.

³ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.

⁴ Pozri tiež nižšie časť nežiaduce hematologické reakcie.

⁵ Pozri tiež nižšie časť reakcie súvisiace s podávaním infúzie. Zriedkavo hlásené smrteľné prípady.

⁶ Prejavy a symptómy kraniálnej neuropatie. Vyskytovala sa rôzne až do niekoľkých mesiacov po ukončení liečby rituximabom.

⁷ Pozorované predovšetkým u pacientov s predchádzajúcimi srdcovými ťažkosťami a/alebo kardiotoxickou chemoterapiou a boli zväčša spojené s reakciami súvisiacimi s infúziou.

⁸ Vráťane prípadov úmrtia.

Nasledujúce výrazy boli hlásené ako nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní, avšak boli hlásené s podobným alebo nižším výskytom v ramenách s rituximabom v porovnaní s kontrolnými ramenami: hematotoxicita, neutropenická infekcia, infekcia močových ciest, senzorická porucha, pyrexia.

Prejavy a symptómy svedčiacie o reakcii súvisiacej s infúziou boli hlásené u viac ako 50% pacientov v klinických skúšaníach a prevažne sa vyskytli počas prvej infúzie, zvyčajne v priebehu prvej hodiny až prvých dvoch hodín. Tieto symptómy zahŕňajú hlavne horúčku, triašku a zimnicu. Ďalšie symptómy zahŕňajú nával horúčavy, angioedém, bronchospazmus, vracanie, nauzeu, urtikáriu/vyrážku, únavu, bolesť hlavy, dráždenie v hrdle, rinitídu, pruritus, bolesť, tachykardiu, hypertenziu, hypotenziu, dyspnoe, dyspepsi, asténiu a znaky syndrómu rozpadu tumoru. Závažné reakcie súvisiace s infúziou (ako bronchospazmus, hypotenzia) sa vyskytli do 12% prípadov. Ďalšie reakcie, ktoré boli hlásené v niekoľkých prípadoch, boli infarkt myokardu, fibrilácia predsieni, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia. Exacerbácia základného kardiálneho ochorenia ako anginy pectoris alebo kongestívneho zlyhania srdca alebo závažné kardiálne poruchy (zlyhanie srdca, infarkt myokardu, fibrilácia predsieni), pľúcny edém, multi-orgánové zlyhanie, syndróm rozpadu tumoru, syndróm uvoľnenia cytokínov, zlyhanie obličiek a zlyhanie dýchania boli hlásené s nižšou alebo neznámou frekvenciou. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znížil s ďalšími infúziami a pri ôsmom cykle liečby obsahujúcej rituximab je u < 1% pacientov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

Rituximab indukuje depléciu B-buniek u približne 70 - 80% pacientov, ale spájal sa s poklesom imunoglobulínov v sére len u malej časti pacientov.

V randomizovaných štúdiách v ramene s rituximabom boli lokalizované infekcie kandidami ako aj herpes zoster hlásené s vyšším výskytom. Závažné infekcie boli hlásené u približne 4% pacientov, ktorí boli liečení rituximabom v monoterapii. V porovnaní s pozorovaním sa počas udržiavacej liečby rituximabom do 2 rokov pozorovala celkovo vyššia frekvencia infekcií, vrátane infekcií stupňa 3 alebo 4. Kumulatívna toxicita v zmysle infekcií nebola hlásená počas 2-ročnej doby liečby. Okrem toho boli počas liečby rituximabom hlásené ďalšie závažné vírusové infekcie buď nové, reaktivované, alebo exacerbované, z ktorých niektoré boli smrteľné. Väčšina pacientov dostala rituximab v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek. Príkladmi týchto závažných vírusových infekcií sú infekcie spôsobené herpesvírusmi (cytomegalovírus, varicella zoster vírus a herpes simplex vírus), JC vírusom (progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), enterovírusom (meningoencefalitída)) a vírusom hepatitídy C (pozri časť 4.4). Z klinických skúšaní boli hlásené aj prípady smrteľnej PML, ktoré nastali po progresii ochorenia a opakovanej liečbe. Boli hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B, pri čom väčšina z nich bola u pacientov, ktorí dostávali rituximab v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou. U pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL bola incidencia infekcie hepatitídy B stupňa 3/4 (reaktívacia a primárna infekcia) 2% u R-FC oproti 0% u FC. U pacientov s Kaposiho sarkómom, ktorí boli vystavení rituximabu, sa pozorovala progresia Kaposiho sarkómu. Tieto prípady sa vyskytli v neschválených indikáciách a väčšina pacientov bola HIV pozitívna.

Nežiaduce hematologické reakcie

V klinických skúšaní s rituximabom v monoterapii, ktorý sa podával 4 týždne, sa vyskytli u malej časti pacientov hematologické poruchy a zvyčajne boli mierne a reverzibilné. Závažná (stupeň 3/4) neutropénia bola hlásená u 4,2% pacientov, anémia u 1,1% a trombocytopénia u 1,7% pacientov. V porovnaní s pozorovaním bola počas udržiavacej liečby rituximabom do 2 rokov hlásená vyššia incidencia leukopénie (5% vs. 2%, stupeň 3/4) a neutropénie (10 % vs. 4 %, stupeň 3/4). Incidencia trombocytopénie bola nízka (< 1%, stupeň 3/4) a neodlišovala sa medzi liečebnými ramenami. Počas liečby boli v štúdiách s rituximabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou obvykle hlásené s vyššími frekvenciami leukopénie stupňa 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropénie (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % u dovtedy neliečenej CLL), pancytopénie (R-FC 3 % vs FC 1 % u dovtedy neliečenej CLL). Avšak vyššia incidencia neutropénie u pacientov liečených rituximabom a chemoterapiou sa nespájala s vyššou incidenciou infekcií a nákaz v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou. Štúdie u predtým neliečených pacientov a pacientov s relapsovanou/refraktérnou CLL stanovili, že až u 25 % pacientov liečených režimom R-FC bola prolongovaná neutropénia (definované ako počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ medzi 24 a 42 dňom po poslednej dávke) alebo sa neutropénia vyskytla s oneskoreným nástupom (definované ako počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ po 42 dni po poslednej dávke u pacientov, ktorí predtým nemali prolongovanú neutropéniu alebo u pacientov, u ktorých došlo k zotaveniu pred 42. dňom) po liečbe rituximabom a FC. Pre incidenciu anémie neboli hlásené žiadne rozdiely. Bolo hlásených niekoľko prípadov neskorej neutropénie, ktorá sa vyskytovala viac ako štyri týždne po poslednej infúzii rituximabu. V CLL štúdií prvej línie, u pacientov v štádiu C podľa Bineta bolo pozorovaných viac nežiaducich udalostí v R-FC ramene v porovnaní s FC ramenom (R-FC 83 % vs FC 71 %). V štúdií s relapsovanou/refraktérnou CLL bola trombocytopénia stupňa 3/4 hlásená u 11 % pacientov v skupine R-FC v porovnaní s 9 % pacientov v skupine FC.

V štúdiách s rituximabom u pacientov s Waldenstromovou makroglobulinémiou sa po začatí liečby pozorovali prechodne zvýšené hladiny IgM v sére, ktoré môžu byť spojené s hyperviskozitou a súvisiacimi symptómami. Prechodné zvýšenie IgM sa zvyčajne vrátilo prinajmenšom do východiskovej hladiny v priebehu 4 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Počas klinických skúšaní s rituximabom v monoterapii boli u 18,8 % pacientov hlásené kardiovaskulárne reakcie, pri čom najčastejšie hlásenými príhodami boli hypotenzia a hypertenzia.

Počas infúzie boli hlásené prípady arytmie stupňa 3 alebo 4 (vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie) a angina pectoris. Počas udržiavacej liečby bola incidencia kardiálnych porúch stupňa 3/4 porovnateľná medzi pacientmi liečenými rituximabom a pozorovaním. Kardiálne príhody boli hlásené ako závažné nežiaduce udalosti (vrátane fibrilácie predsiení, infarktu myokardu, zlyhania ľavej srdcovej komory, ischémie myokardu) u 3 % pacientov liečených rituximabom v porovnaní s < 1 % na pozorovaní. V štúdiách hodnotiacich rituximab v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia kardiálnych arytmií stupňa 3 a 4, hlavne supraventrikulárnych arytmií ako tachykardia a predsieňový flutter/fibrilácia vyššia v skupine R-CHOP (14 pacientov, 6,9 %) v porovnaní so skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všetky tieto arytmie sa vyskytli buď v súvislosti s infúziou rituximabu, alebo boli spojené s predispozičnými faktormi ako horúčka, infekcia, akútny infarkt myokardu alebo predchádzajúcim respiračným a kardiovaskulárnym ochorením. Medzi skupinami R-CHOP a CHOP sa nepozoroval žiaden rozdiel v incidencii iných kardiálnych príhod stupňa 3 a 4 vrátane srdcového zlyhania, ochorenia myokardu a manifestácií ochorenia koronárnych artérií. Pri liečbe CLL bola celková incidencia porúch srdca stupňa 3 alebo 4 nízka aj v štúdií prvej línie (4% R-FC, 3% FC), aj v štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL (4% R-FC, 4% FC).

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, niektoré boli smrteľné.

Neurologické poruchy

Počas obdobia liečby (fáza indukčnej liečby zahŕňala R-CHOP počas najviac ôsmich cyklov) štyria pacienti (2%) liečení R-CHOP, všetci s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, zaznamenali počas prvého liečebného cyklu tromboembolické cerebrovaskulárne príhody. V incidencii iných tromboembolických príhod nebol medzi liečenými skupinami žiaden rozdiel. Naproti tomu v skupine CHOP traja pacienti (1,5 %) zaznamenali cerebrovaskulárne príhody, pri čom sa všetky vyskytli počas obdobia sledovania. Pri liečbe CLL bola celková incidencia porúch nervového systému stupňa 3 alebo 4 nízka aj v štúdií prvej línie (4% R-FC, 4% FC), aj v štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL (3% R-FC, 3% FC).

Boli nahlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)/syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Prejavy a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený duševný stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznané rizikové faktory vzniku PRES/RPLS, vrátane pacientovho primárneho ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov, ktorí dostávali rituximab na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu, sa pozorovala gastrointestinálna perforácia, ktorá v niektorých prípadoch viedla k úmrtiu. Vo väčšine týchto prípadov sa rituximab podával s chemoterapiou.

Hladiny IgG

V klinickom skúšaní hodnotiacom udržiavaciu liečbu rituximabom pri relapsujúcom/refraktérnom folikulovom lymfóme boli priemerné hladiny IgG po indukčnej liečbe pod dolnou hranicou normálu (Lower Limit of Normal, LLN) (< 7 g/l) v skupine s pozorovaním a v skupine s rituximabom. V skupine s pozorovaním sa priemerná hladina IgG následne zvýšila nad LLN, ale v skupine s rituximabom zostala nemenná. Pomer pacientov s hladinami IgG pod LLN bol približne 60 % v skupine s rituximabom počas liečebného obdobia 2 rokov, zatiaľ čo v skupine s pozorovaním sa znížil (36 % po 2 rokoch).

U pediatrických pacientov liečených rituximabom sa vyskytol malý počet spontánnych a v literatúre uvádzaných prípadov hypogamaglobulinémie, v niektorých prípadoch závažnej a vyžadujúcej dlhodobú substitučnú liečbu imunoglobulínmi. Konsekvencie dlhodobej deplécie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so

smrteľným koncom boli hlásené veľmi zriedkavo.

Subpopulácie pacientov – rituximab v monoterapii

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov):

Výskyt nežiaducich reakcií všetkých stupňov a nežiaducich reakcií stupňa 3/4 u starších pacientov bol podobný v porovnaní s mladšími pacientmi (vo veku menej ako 65 rokov).

Pacienti s rozsiahlym ochorením

U pacientov s rozsiahlym ochorením bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3/4 ako u pacientov bez rozsiahleho ochorenia (25,6 % vs. 15,4 %). Výskyt nežiaducich reakcií akéhokoľvek stupňa bol podobný u týchto dvoch skupín.

Opakovaná liečba

Percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie počas opakovanej liečby s ďalšími cyklami rituximabu bolo podobné ako percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie po iniciácii liečby (nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa a stupňa 3/4).

Subpopulácie pacientov – rituximab v kombinovanej liečbe

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

Výskyt nežiaducich udalostí krvného a lymfatického systému stupňa 3/4 bol vyšší u starších pacientov v porovnaní s mladšími (vo veku menej ako 65 rokov) s predtým neliečenou alebo relapsujúcou/refraktérnou CLL.

Skúsenosti pri DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov

Súhrn bezpečnostného profilu

Multicentrická, otvorená randomizovaná štúdia skúmajúca chemoterapiu podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) s rituximabom, alebo bez rituximabu sa uskutočnila u pediatrických pacientov (vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu.

Celkovo 309 pediatrických pacientov dostávalo rituximab a bolo zahrnutých do populácie pre analýzu bezpečnosti. Pediatrickým pacientom randomizovaným do skupiny s LMB chemoterapiou s rituximabom, alebo zaradeným do časti štúdie s jednou liečebnou skupinou, bol rituximab podávaný v dávke 375 mg/m² BSA a dostali celkovo šesť intravenózných infúzií rituximabu (dve počas každého z dvoch cyklov indukčnej liečby a jednu počas každého z dvoch cyklov konsolidačnej liečby podľa schémy protokolu LMB).

Bezpečnostný profil rituximabu u pediatrických pacientov (vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu bol z hľadiska typu, povahy a závažnosti zhodný so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s NHL a CLL. Pridanie rituximabu k chemoterapii viedlo v porovnaní s chemoterapiou samotnou k zvýšenému riziku niektorých udalostí vrátane infekcií (vrátane sepsy).

Skúsenosti pri reumatoidnej artritíde

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil rituximabu pri reumatoidnej artritíde sa zakladá na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a z postmarketingového sledovania.

Bezpečnostný profil rituximabu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou (RA) je zhrnutý v nižšie uvedených častiach. V klinických skúšaní viac než 3 100 pacientov absolvovalo najmenej jeden liečebný cyklus a títo pacienti boli sledovaní po obdobie od 6 mesiacov do vyše 5 rokov; približne 2 400 pacientov absolvovalo dva alebo viac liečebných cyklov, pričom viac než 1 000 absolvovalo 5 alebo viac cyklov. Informácie o bezpečnosti zhromaždené počas

postmarketingových skúseností sú odrazom očakávaného profilu nežiaducich reakcií, aký bol pozorovaný v klinických skúšaní s rituximabom (pozri časť 4.4).

Pacienti dostávali 2 x 1 000 mg rituximabu s odstupom dvoch týždňov; pridaného k metotrexátu (10-25 mg/týždeň). Infúzie rituximabu sa podávali po intravenózne infúzii 100 mg metylprednizolónu; pacienti tiež dostávali liečbu perorálnym prednizónom počas 15 dní.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 4. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili po podaní rituximabu boli IRR. Celkový výskyt IRR bol v klinických skúšaní 23 % pri prvej infúzii a pri podaní ďalších infúzií výskyt klesal. Závažné IRR boli menej časté (0,5 % pacientov) a pozorovali sa prevažne počas úvodného liečebného cyklu. Okrem nežiaducich reakcií z klinických skúšaní pri RA na rituximab boli počas postmarketingových pozorovaní hlásené progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.4) a reakcia podobná sérovej chorobe.

Tabuľka 4 Súhrn nežiaducich reakcií, hlásených v klinických skúšaní alebo počas postmarketingového sledovania, ktoré sa vyskytli u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali rituximab.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia horného dýchacieho traktu, infekcie močových ciest	bronchitída, sinusitída, gastroenteritída, tinea pedis			PML, reaktivácia hepatitídy B	závažná vírusová infekcia ¹ , enterovírusová meningoencefalitída ²
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia ³		neutropénia s neskorým nástupom ⁴	reakcia podobná sérovej chorobe	
Poruchy imunitného systému	⁵ reakcie súvisiace s podaním		⁵ reakcie súvisiace s podaním infúzie			

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	infúzie (hypertenzia nauzea, vyrážka, pyrexia, pruritus, urtikária, dráždenie v hrdle, návaly tepla, hypotenzia, rinitída, zimnica, tachykardia, únava, orofaryngálna bolesť, periférny edém, erytém)		(generalizovaný edém, bronchospazmus, sipot, opuch hrtanu, angioneurotický edém, generalizované svrbenie, anafylaxia, anafylaktoidná reakcia)			
Poruchy metabolizmu a výživy		hypercholesterolémia				
Psychické poruchy		depresia, úzkosť				
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	parestézia, migréna, závraty, ischias				
Poruchy srdca				angina pectoris, fibrilácia predsiení, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu	atriálny flutter	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia, hnačka, gastroezofágálny reflux, ulcerácia úst, bolesť v hornej oblasti brucha				
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia			toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), Stevensov - Johnsonov syndróm ⁷	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia/muskuloskeletálna bolesť, osteoartritída, bursitída				

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgM ⁶	znížené hladiny IgG ⁶				

¹ Pozri tiež časť infekcie nižšie.

² Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.

³ Frekvencia výskytu získaná z laboratórnych hodnôt ako súčasť bežného laboratórneho sledovania v klinických skúšaniach

⁴ Frekvencia výskytu získaná v postmarketingovom sledovaní.

⁵ Reakcie, ktoré sa vyskytli počas alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie. Pozri tiež nižšie reakcie súvisiace s podávaním infúzie. IRR sa môžu vyskytnúť ako dôsledok hypersenzitivity a/alebo mechanizmu účinku.

⁶ Zahŕňajúc pozorovania získané počas bežného laboratórneho sledovania.

⁷ Zahŕňajúc smrteľné prípady.

Dalšie liečebné cykly

Dalšie liečebné cykly sú spojené s podobným profilom nežiaducich reakcií, aký sa pozoroval po prvom podaní. Výskyt všetkých nežiaducich reakcií po prvej expozícii rituximabu bol najvyšší počas prvých 6 mesiacov a neskôr klesal. Ide predovšetkým o IRR (najčastejšie počas prvého liečebného cyklu), exacerbácie RA a infekcie, pričom ku všetkým dochádzalo častejšie v prvých 6 mesiacoch liečby.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Najčastejšie nežiaducich reakcií po podaní rituximabu v klinických štúdiách boli IRR (pozri tabuľku 4). Spomedzi 3 189 pacientov liečených rituximabom sa u 1 135 (36 %) vyskytla najmenej jedna IRR pri pomere 733/3 189 (23 %) pacientov, u ktorých nastala IRR po prvej infúzii pri prvej expozícii rituximabu. Incidencia IRR klesala pri nasledujúcich infúziách. V klinických skúšaniach sa vyskytla závažná IRR u menej než 1 % pacientov (pomer 17/3 189). V klinických skúšaniach sa nezaznamenala žiadna IRR 4. stupňa podľa CTC a žiadne úmrtie z dôvodu IRR. Podiel nežiaducich udalostí 3. stupňa podľa CTC a počet takých IRR, ktoré viedli k vysadeniu lieku bol v nasledujúcich cykloch nižší a od 3. cyklu boli tieto reakcie zriedkavé. Premedikácia intravenóznym glukokortikoidom významne znížila výskyt a závažnosť IRR (pozri časti 4.2 a 4.4). Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné IRR so smrteľnými následkami.

V skúšaní zameranom na hodnotenie bezpečnosti rýchlejšej infúzie rituximabu u pacientov s reumatoidnou artritídou mohli pacienti so stredne závažnou až závažnou aktívnou RA, u ktorých sa nevyskytla závažná IRR počas ich prvej infúzie podávanej v skúšaní alebo do 24 hodín od jej podania, dostať 2-hodinovú intravenóznú infúziu rituximabu. Z účasti na skúšaní boli vylúčení pacienti, ktorí mali v anamnéze závažnú reakciu súvisiacu s infúziou vyskytujúcu sa pri biologickej liečbe RA. Výskyt, typy a závažnosť IRR sa zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali v minulosti. Nepozorovali sa žiadne závažné IRR.

Infekcie

Celkový výskyt infekcie hlásenej z klinických skúšaní bol približne 94 na 100 pacientorokov u pacientov liečených rituximabom. Infekcie boli prevažne mierne až stredne závažné a spočívali väčšinou v infekciách horných dýchacích ciest a v infekciách močových ciest. Výskyt infekcií, ktoré boli závažné alebo si vyžiadali i. v. antibiotickú liečbu, bol približne 4 na 100 pacientorokov. V miere výskytu závažných infekcií sa neprejavil žiaden významný nárast po opakovaných liečebných cykloch rituximabu. Počas klinických skúšaní boli hlásené infekcie dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie) s podobnou incidenciou v ramenách s rituximabom ako v kontrolných ramenách.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s RA liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Objavili sa prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie so smrteľnými následkami po podaní rituximabu pri liečbe autoimúnnych ochorení. Patrí k nim reumatoidná artritída a iné

autoimunitné ochorenia mimo schválených indikácií, vrátane systémového lupus erythematosus (SLE) a vaskulitídy.

U pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí dostávali rituximab v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou, boli hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B (pozri non-Hodgkinov lymfóm). Reaktívacia infekcie hepatitídy B bola veľmi zriedkavo hlásená aj u pacientov s RA, ktorí dostávali rituximab (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Závažné kardiálne reakcie boli hlásené u pacientov liečených rituximabom v miere 1,3 na 100 pacientorokov v porovnaní s 1,3 na 100 pacientorokov u pacientov dostávajúcich placebo. Podiel pacientov, u ktorých nastali kardiálne reakcie (všetky alebo závažné), sa počas opakovaných liečebných cyklov nezvyšoval.

Neurologické udalosti

Boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)/syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS). Prejavy a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený mentálny stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznané rizikové faktory vzniku PRES/RPLS, vrátane pacientovho primárneho ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Neutropénia

Pri liečbe rituximabom sa pozorovali neutropénie, z ktorých väčšina bola prechodná a miernej až strednej závažnosti. Neutropénia sa môže vyskytovať niekoľko mesiacov po podaní rituximabu (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovaných fázach klinických skúšaní sa u 0,94 % (13/1382) pacientov liečených rituximabom a 0,27 % (2/731) pacientov dostávajúcich placebo vyvinula závažná neutropénia.

Neutropénie, vrátane závažnej neutropénie s neskorým nástupom a pretrvávajúcej neutropénie, sa zriedkavo zaznamenali po uvedení lieku na trh, z ktorých niektoré boli asociované so smrteľnými infekciami.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľným koncom boli hlásené veľmi zriedkavo.

Laboratórne abnormality

Hypogamaglobulinémia (IgG alebo IgM nižšie ako dolná hranica normálnej hodnoty) sa pozorovala u pacientov s RA liečených rituximabom. Po rozvoji nízkeho IgG alebo IgM sa nezistila žiadna zvýšená miera celkových infekcií alebo závažných infekcií (pozri časť 4.4).

U pediatrických pacientov liečených rituximabom sa vyskytol malý počet spontánnych a v literatúre uvádzaných prípadov hypogamaglobulinémie, v niektorých prípadoch závažnej a vyžadujúcej dlhodobú substitučnú liečbu imunoglobulínmi. Konsekvencie dlhodobej deplécie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Skúsenosti s granulomatózou s polyangiitídou (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA)

Celkový bezpečnostný profil rituximab u dospelých a pediatrických pacientov s GPA/MPA je založený na údajoch od pacientov z 3 klinických skúšaní a zo sledovania po uvedení lieku na trh.

Indukcia remisie u dospelých (GPA/MPA štúdia 1)

V GPA/MPA štúdii 1 bolo 99 dospelých pacientov liečených na indukciu remisie GPA a MPA rituximabom (375 mg/m², raz týždenne počas 4 týždňov) a glukokortikoidmi (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie z GPA/MPA štúdie 1 uvedené v tabuľke 5 s kategóriami frekvencie „časté“ alebo „menej časté“ boli všetky nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 5\%$ v skupine s rituximabom a vo vyššej frekvencii ako v porovnávacej skupine.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ dospelých pacientov dostávajúcich rituximab v GPA/MPA štúdii 1 (Rituximab n = 99 a s vyššou frekvenciou ako porovnávacia skupina) po 6 mesiacoch alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		infekcia močových ciest, bronchitída, herpes zoster, nazofaryngitída	závažná vírusová infekcia ^{1,2} , enterovírusová meningoencefalitída ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému		syndróm uvoľnenia cytokínov	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperkaliémia	
Psychické poruchy	insomnia		
Poruchy nervového systému	závrat, tremor		
Poruchy ciev	hypertenzia	návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ, dyspnoe, epistaxa	kongescia nosa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	dyspepsia, zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové spazmy, artralgia, bolesť chrbta	svalová slabosť, bolesť svalov a kostí, bolesť v končatinách	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížený hemoglobín	
¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.			
² Pozri tiež časť infekcie nižšie.			

Udržiavacia liečba u dospelých (GPA/MPA štúdia 2)

V GPA/MPA štúdii 2 bolo celkovo 57 dospelých pacientov so závažnou, aktívnou GPA a MPA liečených rituximabom na udržanie remisie (pozri časť 5.1).

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ dospelých pacientov dostávajúcich rituximab v GPA/MPA štúdii 2 (Rituximab n = 57) a s vyššou frekvenciou ako porovnávacia skupina alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
-----------------------------------	-------------	-------	---------

Infekcie a nákazy	bronchitída	rinitída	závažná vírusová infekcia ^{1,2} , enterovírusová meningoencefalitída ¹
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, ochorenie podobné chrípke, periférny edém	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	reakcie súvisiace s infúziou ³		
¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh. ² Pozri tiež časť infekcie nižšie. ³ Podrobnosti o reakciách súvisiacich s infúziou sú uvedené v popise časti vybraných nežiaducich reakcií.			

Celkový profil bezpečnosti bol v súlade s osvedčeným profilom bezpečnosti rituximabu v schválených autoimunitných indikáciách vrátane GPA a MPA. Celkovo 4% pacientov v ramene s rituximabom zaznamenalo nežiaduce udalosti vedúce k prerušeniu liečby. Väčšina nežiaducich udalostí v ramene s rituximabom bola mierna alebo stredne intenzívna. Žiadni pacienti v ramene s rituximabom nemali smrteľné nežiaduce udalosti.

Najčastejšie hlásené udalosti, ktoré sa považujú za nežiaduce reakcie, boli reakcie súvisiace s infúziou a infekcie.

Dlhodobé sledovanie (GPA/MP štúdia 3)

V dlhodobej observačnej štúdii bezpečnosti dostávalo 97 pacientov s GPA a MPA rituximab (priemerne 8 infúzií [rozmedzie 1-28]) až do 4 rokov podľa štandardnej praxe a uváženia ich lekára. Celkový profil bezpečnosti bol v súlade s osvedčeným profilom bezpečnosti rituximabu pri RA a GPA a MPA a neboli hlásené žiadne nové nežiaduce reakcie.

Pediatrická populácia

Otvorená štúdia s jednou liečebnou skupinou sa uskutočnila u 25 pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Celkové obdobie štúdie pozostávalo zo 6-mesačnej fázy indukcie remisie s následným sledovaním (follow-up) trvajúcim od minimálne 18 mesiacov až celkovo do 4,5 roka. Počas fázy následného sledovania bol rituximab podávaný podľa uváženia skúšajúceho lekára (17 z 25 pacientov dostalo dodatočnú liečbu rituximabom). Povolena bola súbežná liečba inými imunosupresívami (pozri časť 5.1).

Za nežiaduce reakcie sa považovali nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 10\%$. Tieto zahŕňali: infekcie (17 pacientov [68 %] vo fáze indukcie remisie; 23 pacientov [92 %] v celkovom období štúdie), IRR (15 pacientov [60 %] vo fáze indukcie remisie; 17 pacientov [68 %] v celkovom období štúdie) a nauzeu (4 pacienti [16 %] vo fáze indukcie remisie; 5 pacienti [20 %] v celkovom období štúdie).

Počas celkového obdobia štúdie bol bezpečnostný profil rituximabu zhodný s bezpečnostným profilom hláseným počas fázy indukcie remisie.

Bezpečnostný profil rituximabu u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA bol z hľadiska typu, povahy a závažnosti zhodný so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s autoimunitnými ochoreniami vrátane GPA alebo MPA, ktoré sú v schválených autoimunitných indikáciách.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V GPA/MPA štúdií 1 (štúdiá zameraná na indukciu remisie u dospelých) sa IRR definovali ako akákoľvek nežiaduca udalosť vyskytujúca sa v priebehu 24 hodín od infúzie a považovaná skúšajúcimi za súvisiacu s infúziou u populácie hodnotenej z dôvodu bezpečnosti. Z 99 pacientov liečených rituximabom sa u 12 (12%) objavila aspoň jedna IRR. Všetky IRR boli 1. alebo 2. stupňa podľa CTC. Najčastejšie IRRs zahŕňali syndróm uvoľnenia cytokínov, sčervenanie, podráždenie hrdla a tremor. Rituximab sa podával v kombinácii s intravenóznymi glukokortikoidmi, ktoré môžu znížiť incidenciu a závažnosť týchto udalostí.

V GPA/MPA štúdií 2 (štúdiá zameraná na udržiavaciu liečbu u dospelých) zaznamenalo 7/57 (12%) pacientov v ramene s rituximabom aspoň jednu reakciu súvisiacu s infúziou. Incidencia IRR príznakov bola najvyššia počas alebo po prvej infúzii (9%) a znížená s následnými infúziami (< 4%). Všetky príznaky IRR boli mierne alebo stredne závažné a väčšina z nich bola hlásená z triedy orgánových systémov poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína a poruchy kože a podkožného tkaniva.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa hlásené IRR vyskytli prevažne pri prvej infúzii (8 pacientov [32 %]) a ich výskyt klesal v priebehu času s počtom infúzií rituximabu (20 % pri druhej infúzii, 12 % pri tretej infúzii a 8% pri štvrtej infúzii). Najčastejšími príznakmi IRR hlásenými počas fázy indukcie remisie boli: bolesť hlavy, vyrážka, rinorea a pyrexia (8% výskyt pri každom príznaku). Pozorované príznaky IRR boli podobné tým, ktoré sú známe u dospelých pacientov s GPA alebo MPA liečených rituximabom. Väčšina IRR bola 1. stupňa a 2. stupňa, boli hlásené dve nezávažné IRR 3. stupňa a neboli hlásené žiadne IRR 4. stupňa alebo 5. stupňa. Jedna závažná IRR 2. stupňa (generalizovaný edém, ktorý ustúpil po liečbe) bola hlásená u jedného pacienta (pozri časť 4.4).

Infekcie

V GPA/MPA štúdií 1 bola celková miera infekcie približne 237 na 100 pacientorokov (95% CI 197-285) pri 6-mesačnom primárnom koncovom ukazovateli. Infekcie boli prevažne mierne až stredne závažné a väčšinou pozostávali z infekcií horných dýchacích ciest, herpes zoster a infekcie močových ciest. Miera závažných infekcií bola približne 25 na 100 pacientorokov. Najčastejšie zaznamenaná závažná infekcia v skupine s rituximabom bola pneumónia s frekvenciou 4%.

V GPA/MPA štúdií 2 zaznamenalo 30/57 (53%) pacientov v ramene s rituximabom infekcie. Incidencia všetkých stupňov infekcií bola medzi ramenami podobná. Infekcie boli prevažne mierne až stredne závažné. Medzi najčastejšie infekcie v ramene s rituximabom patrili infekcie horných dýchacích ciest, gastroenteritída, infekcie močových ciest a herpes zoster. Incidencia závažných infekcií bola podobná v oboch ramenách (približne 12%). Najčastejšie hlásená závažná infekcia v skupine s rituximabom bola mierna alebo stredne závažná bronchitída.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA a MPA bolo 91 % hlásených infekcií nezávažných a 90 % bolo miernych až stredne závažných.

Najčastejšie infekcie v celkovom období štúdie boli: infekcie horných dýchacích ciest (upper respiratory tract infections, URTI) (48 %), chrípka (24 %), konjunktivitída (20 %), nazofaryngitída (20 %), infekcie dolných dýchacích ciest (16%), sinusitída (16 %), vírusové URTI (16 %), infekcia ucha (12 %), gastroenteritída (12 %), faryngitída (12 %), infekcia močových ciest (12 %). Závažné infekcie boli hlásené u 7 pacientov (28 %) a zahŕňali: chrípku (2 pacienti [8 %]) a infekciu dolných dýchacích ciest (2 pacienti [8 %]) ako najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s GPA/MPA liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Malignity

V GPA/MPA štúdií 1 bola incidencia malignity u pacientov liečených rituximabom v klinickej štúdií GPA a MPA 2,00 na 100 pacientorokov pri uzavretí štúdie (keď posledný pacient ukončil obdobie sledovania). Na základe štandardizovanej incidence, sa incidencia malignít podobala tej, ktorá bola

predtým zaznamenaná u pacientov s vaskulitídou súvisiacou s ANCA.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov neboli hlásené žiadne malignity počas obdobia následného sledovania trvajúceho až 54 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

V GPA/MPA štúdií 1 sa srdcové udalosti vyskytli s mierou približne 273 na 100 pacientorokov (95% IS 149-470) pri 6- mesačnom primárnom koncovom ukazovateli. Miera závažných srdcových udalostí bola 2,1 na 100 pacientorokov (95% IS 3-15). Najčastejšie zaznamenané udalosti boli tachykardia (4%) a fibrilácia predsiení (3%) (pozri časť 4.4).

Neurologické udalosti

Boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)/syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) pri autoimunitných stavoch. Prejavy a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený mentálny stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznané rizikové faktory vzniku PRES/RPLS, vrátane pacientovho primárneho ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Reaktivácia hepatitídy B

Malý počet prípadov reaktivácie hepatitídy B, niektoré so smrteľnými následkami, sa zaznamenal u pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou dostávajúcich rituximab v postmarketingovom období.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia (IgA, IgG alebo IgM pod dolnou hranicou normálnych hodnôt) sa pozorovala u dospelých a pediatrických pacientov s GPA a MPA liečených rituximabom.

V GPA/MPA štúdií 1 po 6 mesiacoch, 27%, 58% a 51% pacientov v skupine s rituximabom s normálnymi východiskovými hladinami imunoglobulínu malo nízke hladiny IgA, IgG a IgM, v uvedenom poradí, v porovnaní s 25%, 50% a 46% v skupine s cyklofosfamidom. Po rozvoji nízkych hladín IgA, IgG alebo IgM nebol výskyt celkových infekcií a závažných infekcií zvýšený.

V GPA/MPA štúdií 2 neboli počas skúšania pozorované žiadne klinicky významné rozdiely medzi dvoma liečebnými ramenami alebo v poklesoch celkových hladín imunoglobulínu, IgG, IgM alebo IgA.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov bola počas celkového obdobia štúdie u 3/25 (12 %) pacientov hlásená hypogamaglobulinémia ako nežiaduca udalosť, 18 pacientov (72 %) malo dlhodobo (definované ako hladiny Ig pod dolnou hranicou normálnych hodnôt počas aspoň 4 mesiacov) nízke hladiny IgG (15 pacientov z nich malo tiež dlhodobo nízke hladiny IgM). Traja pacienti dostali liečbu intravenóznym imunoglobulínom (IV-IG). Na základe obmedzených údajov nie je možné vyvodiť spoľahlivé závery týkajúce sa toho, či dlhodobo nízke hladiny IgG a IgM viedli k zvýšenému riziku závažnej infekcie u týchto pacientov. Následky dlhodobej deplécie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Neutropénia

V GPA/MPA štúdií 1 sa u 24% pacientov v skupine s rituximabom (jedna liečebná kúra) a u 23% pacientov v skupine s cyklofosfamidom vyvinula neutropénia 3. alebo vyššieho stupňa podľa CTC. Neutropénia nebola spojená s pozorovaným nárastom závažných infekcií u pacientov liečených rituximabom.

V GPA/MPA štúdií 2 bola incidencia všetkých stupňov neutropénie 0% u pacientov liečených rituximabom oproti 5% u pacientov liečených azatioprínom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so

smrteľným koncom boli hlásené veľmi zriedkavo.

Skúsenosti pri pemphigus vulgaris

Celkový bezpečnostný profil rituximab pri pemphigus vulgaris je založený na údajoch od pacientov z 2 klinických skúšaní a zo sledovania po uvedení lieku na trh.

Súhrn bezpečnostného profilu v PV štúdií 1 (štúdia ML22196) a PV štúdií 2 (štúdia WA29330)

Bezpečnostný profil rituximabu v kombinácii s krátkodobým podávaním nízkych dávok glukokortikoidov pri liečbe pacientov s pemphigus vulgaris sa skúmal v randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 3 u pacientov s pemfigom, ktorá zahŕňala 38 pacientov s pemphigus vulgaris (PV) randomizovaných do skupiny s rituximabom (PV štúdia 1). Pacienti randomizovaní do skupiny s rituximabom dostali úvodnú 1 000 mg intravenóznú infúziu v 1. deň štúdie a druhú 1 000 mg intravenóznú infúziu v 15. deň štúdie. Intravenózná infúzia 500 mg udržiavacej dávky bola podaná v 12. a 18. mesiaci. Pacienti mohli dostať 1 000 mg intravenóznú infúziu v čase relapsu (pozri časť 5.1).

V PV štúdií 2, ktorá bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná („double-dummy“), aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť rituximabu v porovnaní s mofetilmykofenolátom (MMF) u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým PV vyžadujúcim podávanie perorálnych kortikosteroidov, dostávalo 67 pacientov s PV liečbu rituximabom (úvodná 1 000 mg intravenózná infúzia v 1. deň štúdie a druhá 1 000 mg intravenózná infúzia v 15. deň štúdie, ktorej podanie sa zopakovalo v 24. a 26. týždni) počas až 52 týždňov (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil rituximabu pri PV bol v súlade s osvedčeným bezpečnostným profilom v ďalších schválených autoimunitných indikáciách.

Bezpečnostný profil rituximabu u pacientov s PV bol zhodný s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov s RA a s GPA/MPA.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pre PV štúdie 1 a 2 alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Nežiaduce reakcie z PV štúdií 1 a 2 s kategóriami frekvencie „časté“ alebo „veľmi časté“ sú uvedené v tabuľke 7. V PV štúdií 1 boli nežiaduce reakcie definované ako nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 5\%$ u pacientov s PV liečených rituximabom, s $\geq 2\%$ absolútnym rozdielom v incidencii medzi skupinou liečenou rituximabom a skupinou liečenou štandardnou dávkou prednizónu až do 24. mesiaca. U žiadneho pacienta nebola liečba ukončená kvôli nežiaducim reakciám v PV štúdií 1. V PV štúdií 2 boli nežiaduce reakcie definované ako nežiaduce udalosti vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov v skupine s rituximabom a posúdené ako súvisiace s liečbou.

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie u pacientov s pemphigus vulgaris, ktorí boli liečení rituximabom v PV štúdií 1 (až do 24. mesiaca) a v PV štúdií 2 (až do 52. týždňa) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Infekcia herpetickým vírusom Pásový opar Opar v oblasti úst Konjunktivitída Nazofaryngitída Orálna kandidóza Infekcia močových ciest	Závažné vírusové infekcie ^{1, 2} , Enterovírusová meningoencefalitída ¹
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Kožný papilóm	
Psychické poruchy	Pretrvávajúca depresívna porucha	„Veľká depresia“ (t. j. depresívna epizóda alebo recidivujúca depresívna porucha) Podráždenosť	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť v hornej oblasti brucha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	Pruritus Urtikária Porucha kože	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť kostrových svalov Artralgia Bolesť chrčta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Asténia Pyrexia	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ³		

¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.
² Pozri tiež časť infekcie nižšie.
³ Reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdií 1 zahŕňali príznaky nahlásené na ďalšej plánovanej návšteve po každej infúzii a nežiaduce udalosti vyskytujúce sa v deň podania infúzie alebo jeden deň po jej podaní. Najčastejšie príznaky/uprednostňované výrazy pre reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdií 1 zahŕňali bolesť hlavy, triašku, vysoký krvný tlak, nauzeu, asténiu a bolesť.

Najčastejšie príznaky/uprednostňované výrazy pre reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdií 2 boli dyspnoe, erytém, hyperhidróza, sčervenanie/návaly horúčavy, hypotenzia/nízky krvný tlak a vyrážka/pruritická vyrážka.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V PV štúdií 1 boli reakcie súvisiace s infúziou časté (58%). Takmer všetky reakcie súvisiace s infúziou boli mierne až stredne závažné. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou, bol 29% (11 pacientov), 40% (15 pacientov), 13% (5 pacientov) a 10% (4 pacienti) po prvej, druhej, tretej a štvrtej infúzii v uvedenom poradí. U žiadneho pacienta nebola liečba predčasne ukončená kvôli reakciám súvisiacich s infúziou. Typ a závažnosť príznakov reakcií súvisiacich s infúziou boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a s GPA/MPA.

V PV štúdií 2 sa IRR vyskytli hlavne po prvej infúzii a výskyt IRR pri nasledujúcich infúziách klesal: IRR sa vyskytli u 17,9 %, 4,5 %, 3 % a 3 % pacientov po prvej, druhej, tretej a štvrtej infúzii v uvedenom poradí. U 11/15 pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna IRR, išlo o IRR 1. alebo 2. stupňa. U 4/15 pacientov boli hlásené IRR ≥ 3 . stupňa, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu liečby rituximabom; u troch zo štyroch pacientov sa vyskytli závažné (život ohrozujúce) IRR. Závažné IRR sa vyskytli po prvej (2 pacienti) alebo druhej (1 pacient) infúzii a odznali po symptomatickej liečbe.

Infekcie

V PV štúdií 1 sa infekcie súvisiace s liečbou vyskytli u 14 pacientov (37%) v skupine s rituximabom v porovnaní s 15 pacientami (42%) v skupine so štandardnou dávkou prednizónu. Najčastejšie infekcie v skupine s rituximabom boli infekcie herpes simplex a zoster, bronchitída, infekcia močových ciest, mykotická infekcia a konjunktivitída. U troch pacientov (8%) v skupine s rituximabom sa vyskytlo celkovo 5 závažných infekcií (pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*, trombóza infekčného pôvodu, zápal medzistavcovej platničky, infekcia pľúc, stafylokoková sepsa) a u jedného pacienta (3%) v skupine so štandardnou dávkou prednizónu sa vyskytla závažná infekcia (pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*).

V PV štúdií 2 sa infekcie vyskytli u 42 pacientov (62,7 %) v skupine s rituximabom. Najčastejšie infekcie v skupine s rituximabom boli infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, orálna kandidóza a infekcia močových ciest. U 6 pacientov (9 %) v skupine s rituximabom sa vyskytli závažné infekcie.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s PV liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Laboratórne abnormality

V PV štúdií 2 boli v skupine s rituximabom po podaní infúzie veľmi často pozorované prechodné poklesy počtu lymfocytov, zapríčinené znížením populácií T-lymfocytov v periférnej krvi, ako aj prechodný pokles hladiny fosforu. Usúdilo sa, že tieto poklesy boli spôsobené intravenóznou infúziou metylprednizolónu podanou v rámci premedikácie.

V PV štúdií 2 boli často pozorované nízke hladiny IgG a veľmi často boli pozorované nízke hladiny IgM; nepreukázalo sa však zvýšené riziko závažných infekcií v dôsledku nízkych hladín IgG alebo IgM.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Z klinických skúšaní s ľuďmi sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s podávaním dávok vyšších ako je schválená dávka intravenózne formy rituximabu. Najvyššia intravenózna dávka rituximabu doteraz testovaná u ľudí je 5 000 mg (2250 mg/m²), ktorá bola testovaná v štúdií s postupným zvyšovaním dávky u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Neboli identifikované žiadne ďalšie zistenia vzhľadom na bezpečnosť.

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má podávanie infúzie okamžite prerušiť a majú sa starostlivo sledovať.

Po uvedení na trh bolo hlásených päť prípadov predávkovania rituximabom. V troch prípadoch nemali hlásenú nežiaducu udalosť. Dve nežiaduce udalosti, boli hlásené ako chrípke podobné symptómy pri dávke 1,8 g rituximabu a smrteľné respiračné zlyhanie pri dávke 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FA01

Blitzima je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab sa špecificky viaže na transmembránový antigén, CD20, ktorý je neglykozylovaným fosfoproteínom, ktorý sa nachádza na pre-B a zreľých B-lymfocytoch. Antigén je vyjadrený na > 95 % všetkých B-bunkových non-Hodgkinových lymfómoch.

CD20 sa nachádza na oboch normálnych a nádorových B-bunkách, ale nie na kmeňových hematopoetických bunkách, pro-B-bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo na bunkách iných normálnych tkanív. Tento antigén sa po väzbe s protilátkou neinternalizuje a neodstraňuje sa z bunkového povrchu. CD20 necirkuluje v plazme ako voľný antigén, a preto nesúťaží o väzbu s protilátkami.

Fab doména rituximabu sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch a Fc doména môže naberať funkcie imúnneho efektoru, čo vedie k lýze B-buniek. Možnými mechanizmami cytolyzy sprostredkovanej efektorom je cytotoxicita závislá od komplementu (CDC, complement-dependent cytotoxicity), ktorá vyplýva z väzby C1q, a bunková cytotoxicita závislá od protilátky (ADCC, antibody-dependant cellular cytotoxicity), ktorá je sprostredkovaná jedným alebo viacerými receptormi Fc γ na povrchu granulocytov, makrofágov a NK buniek. Dokázalo sa tiež, že rituximab, ktorý sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch, indukuje prostredníctvom apoptózy smrť buniek.

Farmakodynamické účinky

Po podaní prvej dávky rituximabu klesol počet periférnych B-buniek pod normálnu hodnotu. U pacientov, ktorí sa liečili pre hematologické malignity, sa obnova B-buniek začala v priebehu 6 mesiacov po liečbe a zvyčajne sa do normálnych hodnôt vrátili v priebehu 12 mesiacov po ukončení liečby, hoci u niektorých pacientov to môže trvať aj dlhšie (až do mediánu času zotavenia 23 mesiacov po skončení indukčnej liečby). U pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozorovala deplécia B-buniek v periférnej krvi bezprostredne po podaní dvoch 1 000 mg infúzií rituximabu s odstupom 14-dní. Počet B-buniek v periférnej krvi sa začal zvyšovať od 24. Týždňa a repopulácia bola evidentná u väčšiny pacientov v 40. Týždni, ak sa rituximab podával v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. Malá časť pacientov mala predĺženú depléciu periférnych B-buniek trvajúcu 2 roky alebo viac po podaní poslednej dávky rituximabu. U pacientov s GPA alebo MPA počet B-buniek v periférnej krvi klesol na < 10 buniek/ μ l po dvoch týždenných infúziách rituximabu 375 mg/m² a u väčšiny pacientov ostal na takej úrovni do 6 mesiacov. Väčšina pacientov (81%) preukázala prejavy návratu hodnôt B-buniek, s počtom > 10 buniek/ μ l do 12. Mesiaca, stúpajúc na 87 % pacientov do 18. Mesiaca.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť u non-Hodgkinovho lymfómu a u chronickej lymfocytovej leukémie

Folikulový lymfóm

Monoterapia

Iniciálna liečba, raz týždenne, spolu 4 dávky

V pivotnom skúšaní dostávalo 166 pacientov s relapsovaným alebo chemorezistentným nízko-stupňovým alebo folikulovým B-bunkovým NHL 375 mg/m² rituximabu v intravenózne infúzii raz týždenne počas štyroch týždňov. Celková miera odpovede (ORR, overall response rate) na liečbu v populácii s úmyslom liečiť (ITT, intent-to-treat) bola 48% (IS₉₅% 41% - 56%), pričom miera

kompletnej odpovede (CR, complete response) bola 6 % a čiastočnej odpovede (PR, partial response) 42%. Premietnutý medián času do progresie (TTP) u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 13,0 mesiacov. Podľa analýzy podskupín bola ORR vyššia u pacientov s histologickými podskupinami IWF B, C a D než v podskupine IWF A (58 % oproti 12 %), vyššia u pacientov, u ktorých najväčší priemer najväčšej lézie bol < 5 cm než u pacientov s rozmerom > 7 cm (53 % oproti 38 %) a vyššia u pacientov s chemosenzitívnym relapsom v porovnaní s chemorezistentným (definovaným ako trvanie odpovede < 3 mesiace) relapsom (50 % oproti 22 %). ORR u pacientov predtým liečených autológnou transplantáciou kostnej drene (ABMT) bola 78 % oproti 43 % u pacientov, ktorí sa jej nepodrobili. Odpoveď na rituximab nebola štatisticky významne ovplyvnená (Fisherov exaktný test) vekom, pohlavím, stupňom malignity lymfómu, iniciálnou diagnózou, prítomnosťou alebo neprítomnosťou rozsiahleho ochorenia, normálnou alebo zvýšenou hladinou LDH, ani prítomnosťou extranodálneho ochorenia. Štatisticky významná korelácia sa zaznamenala medzi mierou odpovede a postihnutím kostnej drene. Na liečbu odpovedalo 40% pacientov s postihnutím kostnej drene v porovnaní s 59 % pacientov bez postihnutia kostnej drene ($p = 0,0186$). Tento nález nebol podporený postupnou analýzou logistickej regresie, v ktorej boli nasledovné faktory identifikované ako prognostické faktory: histologický typ, počiatočná pozitivita bcl-2, rezistencia na poslednú chemoterapiu a prítomnosť rozsiahleho ochorenia.

Iniciálna liečba, raz týždenne, spolu 8 dávok

V multicentrickom skúšaní s jedným ramenom dostávalo 37 pacientov s relapsovaným alebo chemorezistentným nízko-stupňovým alebo folikulovým B-bunkovým NHL 375 mg/m² rituximabu v intravenóznei infúzii raz týždenne, spolu osem dávok. ORR na liečbu bola 57 % (95 % interval spoľahlivosti (IS); 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %). Premietnutý medián TTP u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 19,4 mesiaca (rozsah 5,3 až 38,9 mesiacov).

Iniciálna liečba pri rozsiahlom ochorení, raz týždenne, spolu 4 dávky

Na základe údajov získaných z troch skúšaní, dostávalo 39 pacientov s relapsovaným alebo chemorezistentným rozsiahlym (jedna lézia ≥ 10 cm v priemere) B-bunkovým NHL, a to lymfómom s nízkym stupňom malignity alebo folikulovým lymfómom, 375 mg/m² rituximabu v intravenóznei infúzii raz týždenne, spolu štyri dávky. ORR na liečbu bola 36% (IS₉₅% 21% - 51%; CR 3%, PR 33%). Medián TTP u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 9,6 mesiacov (rozsah 4,5 až 26,8 mesiacov).

Opakovaná liečba, raz týždenne, spolu 4 dávky

V multicentrickom skúšaní s jedným ramenom, 58 pacientov s relapsovaným alebo chemorezistentným B-bunkovým NHL, a to lymfómom s nízkym stupňom malignity alebo folikulovým lymfómom, ktorí dosiahli objektívnu klinickú odpoveď na predchádzajúcu liečbu rituximabom, bolo znova liečených s 375 mg/m² rituximabu v intravenóznei infúzii raz týždenne, spolu štyri dávky. Traja z týchto pacientov dostali ešte pred zaradením do štúdie dva cykly rituximabu, a tak v štúdii dostávali tretí cyklus. Dvaja pacienti boli znova liečení dvakrát v štúdii. V štúdii u 60 opakovaných liečení bola ORR 38 % (IS₉₅ % 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR). Premietnutý medián času u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 17,8 mesiacov (rozsah 5,4-26,6). Porovnanie tohto času s TTP dosiahnutým po predchádzajúcej liečbe rituximabom (12,4 mesiacov) je priaznivé.

Iniciálna liečba, v kombinácii s chemoterapiou

V otvorenom randomizovanom skúšaní bol celkový počet 322 doteraz neliečených pacientov s folikulovým lymfómom, ktorí boli randomizovaní buď na prijímanie CVP chemoterapie (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maxima 2 mg v 1. deň, a prednizolón 40 mg/m²/deň od 1. - 5. dňa) každé 3 týždne počas 8 cyklov, alebo rituximabu 375 mg/m² v kombinácii s CVP (R-CVP). Rituximab sa podával v prvý deň každého liečebného cyklu. Liečbu dostávalo spolu 321 pacientov (162 R-CVP, 159 CVP), pričom boli analyzovaní vzhľadom na účinnosť. Medián sledovania pacientov bol 53 mesiacov. Liečba R-CVP viedla k významnému prínosu oproti CVP vzhľadom na primárny výsledok, čas do zlyhania liečby (27 mesiacov oproti 6,6 mesiacov, $p < 0,0001$, log-rank test). Pomer pacientov s nádorovou odpoveďou (CR, CRu, PR) bol výrazne vyšší ($p < 0,0001$, test χ^2) v skupine R-CVP (80,9 %) v porovnaní so skupinou CVP (57,2 %). Liečba s R-CVP v porovnaní s CVP signifikantne predĺžila čas do progresie ochorenia alebo úmrtia, a to na 33,6 mesiacov pri R-CVP oproti 14,7 mesiacov pri CVP ($p < 0,0001$, log-rank test).

Priemerná dĺžka odpovede v skupine R-CVP bola 37,7 mesiacov a v skupine CVP bola 13,5 mesiacov ($p < 0,0001$, log-rank test).

Rozdiel medzi liečebnými skupinami z hľadiska celkovej doby prežitia dokazuje významný klinický rozdiel ($p=0,029$, log-rank test stratifikovaný podľa centra): miera prežitia v 53. mesiaci bola 80,9 % pacientov v skupine R-CVP v porovnaní so 71,1 % pacientov v skupine CVP.

Výsledky z troch ďalších randomizovaných skúšaní s použitím rituximabu v kombinácii s iným režimom chemoterapie ako CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón- α) tiež ukazujú signifikantné zlepšenie rýchlosti odpovede na liečbu, časovo závislých parametrov, ako aj celkové prežitie. Kľúčové výsledky zo všetkých štyroch štúdií sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Súhrn kľúčových výsledkov zo štyroch randomizovaných štúdií fázy III hodnotiacich prínos rituximabu a rôznych chemoterapeutických režimov pri folikulovom lymfóme

Štúdia	Liečba, n	Medián FU, mesiace	ORR, %	CR, %	Medián TTF/PFS/ EFS, mesiace	Dosiahnuté OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 $P < 0,0001$	53 mesiacov 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 rokov Nebol dosiahnutý $p < 0,001$	18 mesiacov 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nebol dosiahnutý $p < 0,0001$	48 mesiacov 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nebol dosiahnutý $p < 0,0001$	42 mesiacov 84 91 $p = 0,029$

EFS – event free survival, prežívanie bez udalosti

TTP – time to progression or death, čas do progresie ochorenia alebo úmrtia

PFS – progression free survival, prežívanie bez progresie

TTF – time to treatment failure, čas do zlyhania liečby

Dosiahnuté OS – výskyt – čas prežitia počas trvania analýzy

Udržiavacia liečba

Doteraz neliečený folikulový lymfóm

Na prospektívnom, otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom skúšaní fázy III sa zúčastnilo 1 193 pacientov s predtým neliečeným pokročilým folikulovým lymfómom, ktorí dostali indukčnú liečbu R-CHOP ($n=881$), R-CVP ($n=268$) alebo R-FCM ($n=44$), podľa voľby skúšajúceho lekára. Celkovo 1 078 pacientov odpovedalo na indukčnú liečbu, z nich 1 018 bolo randomizovaných na udržiavaciu liečbu rituximabom ($n=505$) alebo na pozorovanie ($n = 513$). Obidve tieto liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na východiskové charakteristiky a štádium ochorenia. Udržiavacia liečba rituximabom pozostávala z jednorazovej infúzie rituximabu v dávke 375 mg/m² plochy tela, ktorá sa podávala každé 2 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po obdobie dvoch rokov.

Vopred definovaná primárna analýza bola vykonaná pri mediáne času sledovania (medián) v trvaní 25 mesiacov od randomizácie. Udržiavacia liečba rituximabom viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky signifikantnému zlepšeniu v primárnom celi prežívaní bez progresie ochorenia (PFS) hodnotenom skúšajúcim lekárom v porovnaní s pozorovanou skupinou pacientov s predtým neliečeným folikulovým lymfómom (tabuľka 9).

V primárnej analýze sa tiež pozorovalo signifikantné zlepšenie udržiavacej liečby rituximabom v sekundárnych cieľoch prežívania bez udalosti (EFS), času do najbližšej liečby lymfómu (TNLT, time to next anti-lymphoma treatment), času do najbližšej chemoterapie (TNCT, time to next chemotherapy) a celkovej miery odpovede (ORR) (tabuľka 9).

Údaje z predĺženého obdobia následného sledovania (follow-up) pacientov v štúdií (s mediánom následného sledovania 9 rokov) potvrdili dlhodobý prínos udržiavacej liečby rituximabom v zmysle PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabuľka 9).

Tabuľka 9 **Prehľad výsledkov účinnosti udržiavacej liečby rituximabom v porovnaní s výsledkami pozorovaniu z primárnej, protokolom stanovenej analýzy a s výsledkami následného sledovania (follow-up) s mediánom trvania 9 rokov (finálna analýza)**

	Primárna analýza (medián FU: 25 mesiacov)		Finálna analýza (medián FU: 9 rokov)	
	Pozorovanie n=513	Rituximab n=505	Pozorovanie n=513	Rituximab n=505
Primárna účinnosť				
Prežívanie bez progresie ochorenia (medián)	NR	NR	4,06 roka	10,49 rokov
log-rank p hodnota	<0,0001		<0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95% IS)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
Zníženie rizika	50%		39%	
Sekundárna účinnosť				
Prežívanie bez progresie ochorenia (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p hodnota	0,7246		0,7948	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95% IS)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
Zníženie rizika	11%		-6%	
Prežívanie bez udalosti (medián)	38 mesiacov	NR	4,04 rokov	9,25 rokov
Log-rank p hodnota	<0,0001		<0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95% IS)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
Zníženie rizika	46%		36%	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 rokov	NR
Log-rank p hodnota	0,0003		<0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95% IS)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
Zníženie rizika	39%		34%	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 rokov	NR
log-rank p hodnota	0,0011		0,0004	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95% IS)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
Zníženie rizika	40%		39%	
Celková miera odpovede*	55%	74%	61%	79%
p hodnota podľa chi-kvadrátového testu	<0,0001		<0,0001	
Pravdepodobnosť výskytu (95% IS)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Miera úplnej odpovede (CR/CRu) *	48%	67%	53%	72%
p hodnota podľa chi-kvadrátového testu	<0,0001		<0,0001	
Pravdepodobnosť výskytu (95% IS)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* na konci udržiavacieho obdobia/obdobia pozorovania; výsledky finálnej analýzy založené na mediáne následného sledovania v trvaní 73 mesiacov.

FU: (follow-up) následné sledovanie; NR: (not reached) nedosiahnuté v čase uzávierky zberu klinických údajov, TNCT: čas do najbližšej chemoterapie; TNLT: čas do najbližšej liečby lymfómu

Udržiavacia liečba rituximabom bola konzistentne prínosná vo všetkých skúmaných podskupinách: pohlavie (muž, žena), vek (< 60 rokov, ≥ 60 rokov), FLIPI skóre (≤ 1, 2 alebo ≥ 3), indukčná liečba (R-CHOP, R-CVP alebo R-FCM) a bez ohľadu na kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR, CRu alebo PR). Prieskumné analýzy ukázali menej významný prínos udržiavacej liečby u starších pacientov (> 70 rokov) avšak veľkosti vzoriek boli malé.

Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

V prospektívnom, otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom skúšaní fázy III boli 465 pacienti s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom v prvej fáze randomizovaní na indukčnú liečbu buď CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón; n = 231), alebo na rituximab a CHOP (R-CHOP, n = 234). Obidve liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode a stav ochorenia. Celkovo 334 pacienti, ktorí dosiahli úplnú alebo čiastočnú remisiu po indukčnej liečbe, boli v druhej fáze randomizovaní na udržiavaciu liečbu rituximabom (n = 167), alebo na pozorovanie (n = 167). Udržiavacia liečba rituximabom pozostávala z jednorazovej infúzie rituximabu v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podávala každé 3 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po obdobie dvoch rokov.

Konečná analýza účinnosti zahŕňala všetkých pacientov randomizovaných do oboch častí štúdie. Po priemernom čase sledovania v dĺžke 31 mesiacov pre pacientov randomizovaných do indukčnej fázy, R-CHOP významne zlepšila výsledok pacientov s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom v porovnaní s CHOP (pozri Tabuľka 10).

Tabuľka 10 Indukčná fáza: prehľad výsledkov účinnosti pre CHOP oproti R-CHOP (priemerný čas sledovania v dĺžke 31 mesiacov)

	CHOP	R-CHOP	p-hodnota	Zníženie rizika ¹⁾
Primárna účinnosť				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NA

¹⁾ Odhady sa vypočítali podľa pomerov šancí

²⁾ Posledná odpoveď nádoru na liečbu zhodnotená skúšajúcim. “Primárnym” štatistickým testom pre “odpoveď” bol test trendu CR oproti PR oproti chýbajúcej odpovedi (p < 0,0001)

Skratky: NA: nie je k dispozícii; ORR: celková miera odpovede; CR: úplná odpoveď; PR: čiastočná odpoveď

U pacientov, ktorí boli randomizovaní do udržiavacej fázy skúšania, bol priemerný čas sledovania 28 mesiacov od randomizácie do udržiavacej liečby. Udržiavacia liečba rituximabom viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky významnému zlepšeniu v primárnom koncovom bode, PFS (čas od randomizácie udržiavacej liečby do relapsu, progresie ochorenia alebo úmrtia), v porovnaní so samotným pozorovaním (p < 0,0001, log-rank test). Priemerné PFS bolo 42,2 mesiacov v skupine s udržiavacou liečbou rituximabom v porovnaní so 14,3 mesiacmi v skupine s pozorovaním. Riziko výskytu progresívneho ochorenia alebo úmrtia sa pri vyhodnotení Coxovou regresnou analýzou znížilo o 61% pri udržiavacej liečbe rituximabom v porovnaní s pozorovaním (95% IS; 45% - 72%). Odhadovaná miera chýbajúcej progresie podľa Kaplan-Meiera v 12. mesiaci bola 78% v skupine s udržiavacou liečbou rituximabom oproti 57% v skupine s pozorovaním. Analýza celkového prežívania potvrdila významný prínos udržiavacej liečby rituximabom oproti pozorovaniu (p=0,0039, log-rank test). Udržiavacia liečba rituximabom znížila riziko úmrtia o 56% (95% IS; 22% - 75%).

Tabuľka 11 Udržiavacia fáza: prehľad výsledkov účinnosti rituximabu oproti pozorovaniu (priemerný čas sledovania v dĺžke 28 mesiacov)

Parameter účinnosti	Kaplanov-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	Pozorovanie (N = 167)	Rituximab (N = 167)	Log-rank p hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia(PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0039	56%
Čas do nasadenia novej liečby lymfómu	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Prežívanie bez ochorenia ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analýza podskupiny PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: not reached, nedosiahnuté; ^a: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR

Prínos udržiavacej liečby rituximabom bol potvrdený vo všetkých analyzovaných podskupinách bez ohľadu na režim indukčnej liečby (CHOP alebo R-CHOP) alebo na kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR alebo PR) (Tabuľka 11). Udržiavacia liečba rituximabom významne predĺžila priemerné PFS u pacientov, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu CHOP (priemerné PFS 37,5 mesiacov oproti 11,6 mesiacom, $p < 0,0001$) ako aj u tých, ktorí odpovedali na indukciu R-CHOP (priemerné PFS 51,9 mesiacov oproti 22,1 mesiacom, $p = 0,0071$). Aj keď boli podskupiny malé, udržiavacia liečba rituximabom poskytla významný prínos v zmysle celkového prežívania u pacientov, ktorí odpovedali na CHOP aj u pacientov, ktorí odpovedali na R-CHOP, aj keď na potvrdenie tohto zistenia je potrebné dlhšie sledovanie.

Difúzny non-Hodgkinov lymfóm veľkých B-buniek u dospelých

V randomizovanom, otvorenom skúšaní dostávalo 399 predtým neliečených starších pacientov (vek 60 až 80 rokov) s difúznym lymfómom veľkých B-buniek štandardnú CHOP chemoterapiu (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maxima 2 mg v 1. deň a prednizolón 40 mg/m²/deň počas 1.-5. dňa) každé 3 týždne počas 8 cyklov, alebo rituximab 375 mg/m² a CHOP (R-CHOP). Rituximab sa podával v prvý deň liečebného cyklu.

Konečná analýza účinnosti zahŕňala všetkých randomizovaných pacientov (197 CHOP, 202 R-CHOP) a priemerná doba sledovania bola približne 31 mesiacov. Tieto dve liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode a stav ochorenia. Konečná analýza potvrdila, že liečba R-CHOP bola spojená s klinicky relevantným a štatisticky významným zlepšením, čo sa týka doby prežívania bez udalostí (primárny parameter účinnosti; za udalosti sa považovalo úmrtie, relaps alebo progresia lymfómu alebo nasadenie novej antilymfómovej liečby) ($p = 0,0001$). Kaplanove-Meierove odhady priemernej doby prežívania bez udalostí boli 35 mesiacov v skupine R-CHOP v porovnaní s 13 mesiacmi v skupine CHOP, čo predstavuje zníženie rizika o 41%. Po 24 mesiacoch odhady celkového prežívania tvorili 68,2% v skupine R-CHOP v porovnaní s 57,4% v skupine CHOP. Následná analýza doby celkového prežívania pri priemernej dobe sledovania 60 mesiacov potvrdila úžitok liečby R-CHOP v porovnaní s CHOP ($p=0,0071$), čo predstavuje zníženie rizika o 32%.

Analýza všetkých sekundárnych parametrov (miera odpovede, prežívanie bez progresie, prežívanie bez ochorenia, dĺžka odpovede) potvrdila liečebný účinok R-CHOP v porovnaní s CHOP. Miera úplnej odpovede po 8 cykloch bola 76,2% v skupine R-CHOP a 62,4% v skupine CHOP ($p=0,0028$). Riziko progresie ochorenia sa znížilo o 46% a riziko relapsu o 51%.

Vo všetkých podskupinách pacientov (pohlavie, vek, IPI upravené podľa veku, stupeň podľa Ann Arbor, ECOG, β -2-mikroglobulín, LDH, albumín, B-symptómy, rozsiahle ochorenie, extranodálne miesta, účasť kostnej drene) miera rizika pre prežívanie bez udalostí a pre celkové prežívanie (R-CHOP v porovnaní s CHOP) bola nižšia ako 0,83 pre R-CHOP a 0,95 pre CHOP. Liečba R-CHOP bola spojená so zlepšením výsledkov pre vysokorizikových i nízkorizikových pacientov podľa IPI upraveného vzhl'adom na vek.

Klinické laboratórne nálezy

Zo 67 pacientov, ktorí boli vyšetrení na prítomnosť ľudských protilátok proti myším proteínom (HAMA), ani jeden nevykazoval odpoveď. Z 356 pacientov, ktorí boli vyšetrení na prítomnosť protilátok proti liečivu (ADA), bolo 1,1 % (4 pacienti) pozitívne.

Chronická lymfocytová leukémia

V dvoch otvorených, randomizovaných skúšaní bolo celkovo 817 predtým neliečených pacientov a 552 pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL randomizovaných pre liečbu FC chemoterapiou (fludarabín 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², deň 1-3) podávanou každé 4 týždne počas 6 cyklov, alebo pre liečbu rituximabom v kombinácii s FC (R-FC). Rituximab bol podávaný v dávke 375 mg/m² počas prvého cyklu jeden deň pred chemoterapiou a v dávke 500 mg/m² v 1. deň každého nasledujúceho liečebného cyklu. Zo štúdie s relapsujúcou/refraktérnou CLL boli vylúčení pacienti, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami alebo ktorí nereagovali (definované ako nedosiahnutie čiastočnej remisie aspoň po dobu 6 mesiacov) na liečbu fludarabínom alebo akýmkoľvek nukleozidovým analógom. Účinnosť sa analyzovala u celkovo 810 pacientov (403 R-FC, 407 FC) v štúdiu prvej línie (tabuľka 12a a tabuľka 12b) a u 552 pacientov (276 R-FC, 276 FC) v štúdiu s relapsujúcou/refraktérnou CLL (tabuľka 13).

V štúdiu prvej línie, po mediáne času sledovania 48,1 mesiaca bol medián prežívania bez progresie ochorenia 55 mesiacov v skupine liečenej R-FC a 33 mesiacov v skupine liečenej FC ($p < 0,0001$, long rank test). V analýze celkového prežívania sa ukázal signifikantný prínos v skupine liečenej R-FC v porovnaní so skupinou liečenou FC chemoterapiou samotnou ($p=0,0319$, long rank test) (tabuľka 12a). Prínos s ohľadom na PFS bol zhodne pozorovaný u väčšiny podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatočného rizika ochorenia (t.j. Binet štádium A-C) (tabuľka 12b).

Tabuľka 12a Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
prehľad výsledkov účinnosti pri liečbe rituximabom plus FC oproti liečbe FC-
medián sledovania 48,1 mesiaca

Parameter účinnosti	Kaplanov-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-rank p hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0319	27 %
Prežívanie bez udalosti	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Miera odpovede (CR, nPR, alebo PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Miera CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvanie odpovede*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Čas do začatia novej liečby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Miera odpovede a miera CR analyzované s použitím chí-kvadrát testu. NR: nedosiahnuté; n.a. neaplikovateľné

*: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR, nPR, PR

**: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR;

Tabuľka 12b Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
štatistické miery rizika prežívania bez progresie ochorenia podľa Binet štádia
(ITT)-medián sledovania 48,1 mesiaca

Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	Počet pacientov		Štatistická miera rizika (Hazard ratio) (95 % IS)	p-hodnota (Wald test, neadjustovaný)
	FC	R-FC		
Binet štádium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet štádium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet štádium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IS: Interval spoľahlivosti

V štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL bol medián prežívania bez progresie ochorenia (primárny cieľ štúdie) 30.6 mesiaca v skupine R-FC a 20.6 mesiaca v skupine FC ($p = 0.0002$, long-rank test). Prospešnosť s ohľadom na PFS bola pozorovaná takmer u všetkých podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatočného rizika ochorenia. Mierne ale nesignifikantné zlepšenie celkového prežívania bolo hlásené v skupine R-FC v porovnaní s FC.

Tabuľka 13 Liečba relapsujúcej/refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie – prehľad výsledkov účinnosti pre rituximab plus FC vs. FC samostatne (medián sledovania 25,3 mesiaca)

Parameter účinnosti	Kaplan-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-rank p hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové prežívanie	51,9	NR	0,2874	17 %
Prežívanie bez udalosti	19,3	28,7	0,0002	36 %
Miera odpovede (CR, nPR, alebo PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Miera CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvanie odpovede *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Čas do začatia novej liečby CLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Miera odpovede a miera CR boli analyzované použitím Chi-kvadrát testu. NR: nedosiahnuté;

n.a.: neaplikovateľné.

*: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR, nPR, PR;

**: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR.

Výsledky z ďalších podporných štúdií, v ktorých sa použil rituximab v kombinácii s inými režimami chemoterapie (vrátane CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustínu a kladribínu) na liečbu doteraz neliečených a/alebo pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL, tiež preukázali vysokú celkovú mieru odpovede s prínosom z hľadiska PFS, i keď s mierne zvýšenou toxicitou (hlavne myelotoxicitou). Tieto štúdie podporujú použitie rituximabu spolu s akoukoľvek chemoterapiou.

Údaje od približne 180 pacientov predliečených rituximabom dokázali klinický prínos (vrátane CR) a podporujú opakovanú liečbu rituximabom.

Pediatrická populácia

Multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia skúmajúca chemoterapiu podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) chemoterapia (kortikosteroidy, vinkristín, cyklofosfamid, vysokodávkovaný metotrexát, cytarabín, doxorubicín, etopozid a intratekálna liečba trojkombináciou liekov [metotrexát/cytarabín/kortikosteroid]) podávanú samostatne, alebo v kombinácii s rituximabom sa

uskutočnila u pediatrických pacientov s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu. Pokročilé štádium je definované ako štádium III so zvýšenou hladinou LDH („B-high“), [LDH > dvojnásobok hornej hranice pracoviskom stanoveného referenčného rozpätia pre dospelých (> 2-násobok ULN)] alebo akékoľvek štádium IV alebo B-AL. Pacienti boli randomizovaní na podanie LMB chemoterapie, alebo šiestich intravenózných infúzií rituximabu v dávke 375 mg/m² BSA v kombinácii s LMB chemoterapiou (dve infúzie počas každého z dvoch cyklov indukčnej liečby a jedna infúzia počas každého z dvoch cyklov konsolidačnej liečby) podľa schémy protokolu LMB. Celkovo 328 randomizovaných pacientov bolo zahrnutých do analýz účinnosti, z ktorých jeden pacient mladší ako 3 roky dostal rituximab v kombinácii s LMB chemoterapiou.

Dve liečebné skupiny, s LMB (LMB chemoterapia) a s R-LMB (LMB chemoterapia s rituximabom), boli dobre vyvážené vzhľadom na východiskové charakteristiky. Medián veku pacientov bol 7 rokov v liečebnej skupine s LMB a 8 rokov v liečebnej skupine s R-LMB. Približne polovica pacientov bola v skupine B (50,6 % v liečebnej skupine s LMB a 49,4 % v liečebnej skupine s R-LMB), v skupine C1 bolo 39,6 % pacientov v oboch liečebných skupinách a v skupine C3 bolo 9,8 % pacientov v liečebnej skupine s LMB a 11,0 % pacientov v liečebnej skupine s R-LMB. Na základe určenia klinického štádia ochorenia („stagingu“) podľa Murphyovej mala väčšina pacientov buď BL štádia III (45,7 % v liečebnej skupine s LMB a 43,3 % v liečebnej skupine s R-LMB), alebo B-AL bez postihnutia CNS (21,3 % v liečebnej skupine s LMB a 24,4 % v liečebnej skupine s R-LMB). Menej ako polovica pacientov (45,1 % v oboch liečebných skupinách) mala postihnutie kostnej drene a väčšina pacientov (72,6 % v liečebnej skupine s LMB a 73,2 % v liečebnej skupine s R-LMB) nemala postihnutie CNS. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo EFS [prežívanie bez udalosti (event-free survival)], pričom udalosť bola definovaná ako výskyt progresívneho ochorenia, recidívy, druhej malignity, úmrtia z akejkoľvek príčiny alebo neprítomnosť odpovede na liečbu preukázaná zistením životaschopných buniek v reziduálnom nádorovom tkanive po druhom cykle CYVE, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli OS [celkové prežívanie (overall survival)] a CR [kompletná remisia (complete remission)].

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze vykonanej pri mediáne sledovania trvajúcom približne 1 rok sa pozorovalo klinicky významné zlepšenie primárneho cieľového ukazovateľa EFS, pričom odhad miery 1-ročného EFS bol 94,2 % (95 % IS: 88,5 % - 97,2 %) v liečebnej skupine s R-LMB v porovnaní s 81,5 % (95 % IS: 73,0 % - 87,8 %) v liečebnej skupine s LMB a upravený pomer rizík (hazard ratio, HR) na základe Coxovho modelu bol 0,33 (95 % IS: 0,14 - 0,79). Po odporúčaní IDMC [nezávislá komisia pre monitorovanie údajov (independent data monitoring committee)] založenom na tomto výsledku bola randomizácia zastavená a pacienti v liečebnej skupine s LMB mohli prejsť na liečbu rituximabom.

Primárne analýzy účinnosti boli vykonané u 328 randomizovaných pacientov pri mediáne sledovania 3,1 roka. Výsledky sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Prehľad výsledkov primárnej analýzy účinnosti (ITT populácia)

Analýza	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
EFS	28 udalostí	10 udalostí
	p-hodnota 0,0006 na základe jednostranného log-rank testu	
	upravený HR 0,32 na základe Coxovho modelu (90 % IS: 0,17; 0,58)	
Miera 3-ročného EFS	82,3 % (95 % IS: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95 % IS: 89,1 %; 96,7 %)
OS	20 úmrtí	8 úmrtí
	p-hodnota 0,0061 na základe jednostranného log-rank testu	
	upravený HR 0,36 na základe Coxovho modelu (95 % IS: 0,16; 0,81)	
Miera 3-ročného OS	87,3 % (95 % IS: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 % IS: 90,5 %; 97,5 %)
Miera CR	93,6 % (95 % IS: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % IS: 88,8 %; 97,2 %)

Primárna analýza účinnosti preukázala prínos pridania rituximabu k LMB chemoterapii v porovnaní so samotnou LMB chemoterapiou z hľadiska EFS, pričom HR pre EFS bol 0,32 (90 % IS: 0,17 - 0,58) na základe Coxovej regresnej analýzy upravenej vzhľadom na národnostnú skupinu, histológiu a terapeutickú skupinu. Zatiaľ čo medzi týmito dvoma liečenými skupinami neboli pozorované žiadne väčšie rozdiely v počte pacientov, ktorí dosiahli CR, prínos pridania rituximabu k LMB chemoterapii sa preukázal aj v sekundárnom cieľovom ukazovateli OS, pričom HR pre OS bol 0,36 (95 % IS: 0,16 - 0,81).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s folikulovým lymfómom a s chronickou lymfocytovou leukémiou a v pediatrickej populácii vo veku od narodenia do < 6 mesiacov s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri reumatoidnej artritíde

Účinnosť a bezpečnosť rituximabu na zmiernenie symptómov a prejavov reumatoidnej artritídy u pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na liečbu inhibítormi TNF, sa preukázala v pivotnom randomizovanom, kontrolovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom skúšaní (skúšanie č. 1).

V skúšaní č. 1 sa hodnotilo 517 pacientov, u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi alebo netolerovali liečbu jedným alebo viacerými inhibítormi TNF. Pacienti vhodní na zaradenie do štúdie mali aktívnu reumatoidnú artritídu diagnostikovanú podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR). Rituximab sa podával ako dve intravenózne infúzie v intervale 15 dní. Pacienti dostali 2 x 1 000 mg intravenózne infúzie rituximabu alebo placebo v kombinácii s MTX. Všetci pacienti súbežne dostali perorálnu dávku 60 mg prednizónu na 2. – 7. deň a 30 mg na 8. – 14. deň po prvej infúzii. Primárny cieľ bol podiel pacientov, ktorí dosiahli ACR20 odpoveď v 24. týždni. Pacienti sa po 24. týždni sledovali ďalej na dosiahnutie dlhodobých cieľov, vrátane rádiografických výsledkov v 56. a 104. týždni. Počas tohto obdobia dostalo rituximab 81 % pacientov z pôvodnej skupiny s placebom v období medzi 24. až 56. týždňom, podľa protokolu otvorenej predĺženej štúdie.

Skúšania s rituximabom so včasnou artritídou (pacienti bez predchádzajúcej liečby metotrexátom a pacienti s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát, ale zatiaľ neliečení inhibítormi TNF-alfa) dosiahli primárne ciele. Rituximab nie je určený pre týchto pacientov, pretože bezpečnostné údaje pri dlhodobej liečbe rituximabom nie sú dostatočné, hlavne pokiaľ ide o vznik malignt a PML.

Hodnotenie aktivity ochorenia

Rituximab v kombinácii s metotrexátom signifikantne zvýšil počet pacientov, ktorí dosiahli aspoň 20% zlepšenie v ACR skóre v porovnaní s pacientami, ktorí sa liečili len metotrexátom (Tabuľka 15). V rámci všetkých vývojových štúdií bol liečebný prínos podobný u pacientov bez ohľadu na vek, pohlavie, plochu povrchu tela, rasu, množstvo predošlých liečení alebo stav ochorenia.

Klinicky a štatisticky významné zlepšenie sa tiež preukázalo vo všetkých jednotlivých zložkách ACR odpovede (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, celkové zhodnotenie pacientom a lekárom, index nespôsobilosti (HAQ), hodnotenie bolesti a C-reaktívnych proteínov (mg/dl)).

Tabuľka 15 Klinické porovnanie odpovedí z časového hľadiska primárneho cieľa v skúšaní č. 1 (ITT populácia)

	Hodnotenie†	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 x 1 000 mg)
Skúšanie č. 1		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	odpoveď EULAR (dobrá/mierna)	44 (22%)	193 (65%)***
	priemerná zmena v DAS	-0,34	-1,83***

† Hodnotenie v 24. týždni

Signifikantný rozdiel oproti placebo + MTX v primárnom časovom bode:; ***p ≤ 0,0001

Pacienti liečení rituximabom v kombinácii s metotrexátom mali signifikantne väčšiu redukciu skóre aktivity ochorenia (DAS28 – disease activity score) než pacienti liečení samostatným metotrexátom (tabuľka 15). Podobne vo všetkých štúdiách dobrá až primeraná odpoveď podľa kritérií Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR) sa dosiahla u signifikantne väčšieho počtu pacientov, ktorí sa liečili rituximabom a metotrexátom v porovnaní s pacientami, ktorí sa liečili samotným metotrexátom (tabuľka 15).

Rádiografická odpoveď

Štruktúrne poškodenie kĺbov bolo hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (mTSS, modified total Sharp score) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny.

V skúšaní č. 1 u pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou jedného alebo viacerých TNF inhibítorov, ktorí dostávali rituximab v kombinácii s metotrexátom, sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 56. týždni ako u pacientov pôvodne liečených samotným metotrexátom. Z pacientov, ktorí pôvodne dostávali samotný metotrexát, dostalo rituximab 81% pacientov buď ako pomocnú liečbu v období medzi 16. – 24. týždňom, alebo v predĺženom skúšaní pred 56. týždňom. Vyšší podiel pacientov, ktorí pôvodne dostávali liečbu rituximabom/MTX, tiež nemal progresiu erózie po 56 týždňoch (tabuľka 16).

Tabuľka 16 Rádiografické výsledky po 1 roku v skúšaní č. 1 (populácia mITT)

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 x 1 000 mg
Skúšanie č. 1	(n = 184)	(n = 273)
priemerná zmena oproti východiskovej hodnote		
modifikované celkové Sharpovo skóre	2,30	1,01*
skóre erózie	1,32	0,60*
skóre zúženia kĺbovej štrbiny	0,98	0,41**
podiel pacientov bez rádiologickej zmeny	46%	53%, NS
podiel pacientov bez zmeny erózie	52%	60%, NS

150 pacientov, ktorým bola pôvodne randomizáciou pridelená liečba placebom + MTX v skúšaní č. 1, absolvovalo najmenej jeden liečebný cyklus RTX + MTX v priebehu jedného roka

*p < 0,05, **p < 0,001. Skratka: NS, nevýznamný

Pozorovala sa aj inhibícia miery progresie poškodenia kĺbov z dlhodobého hľadiska. Rádiografická analýza po 2 rokoch v skúšaní č. 1 potvrdila významne zníženú progresiu štrukturálneho poškodenia kĺbov u pacientov, ktorí boli liečení rituximabom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so samotným metotrexátom, ako aj významne vyšší podiel pacientov bez progresie poškodenia kĺbov počas obdobia 2 rokov.

Hodnotenie fyzických funkcií a kvality života

Signifikantné zníženia skóre indexu nespôsobilosti (HAQ-DI) a skóre únavy (FACIT-Fatigue) boli zistené u pacientov, ktorí sa liečili rituximabom v porovnaní s pacientami, ktorí sa liečili samotným metotrexátom. Podiel pacientov liečených rituximabom, ktorí vykazovali minimálny klinicky významný rozdiel (MCID, minimal clinically important difference) v HAQ-DI (definovaný ako pokles individuálneho celkového skóre o > 0,22) bol taktiež vyšší než u pacientov liečených samostatným metotrexátom (tabuľka 17).

Signifikantné zlepšenie zdravia vo vzťahu ku kvalite života sa taktiež potvrdilo signifikantným zlepšením skóre fyzického zdravia (PHS, physical health score) aj duševného zdravia (MHS, mental health score) SF-36. Okrem toho sa u významne vyššieho podielu pacientov dosiahlo MCIDs pri týchto skóre (tabuľka 17).

Tabuľka 17 Hodnotenie fyzických funkcií a kvality života v 24 týždni v skúšaní č. 1

Hodnotenie†	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 x 1 000 mg)
	n = 201	n = 298
priemerná zmena HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
priemerná zmena FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
priemerná zmena SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
priemerná zmena SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

† Hodnotenie v 24. týždni

Signifikantný rozdiel oproti placebo v primárnom časovom bode:

*p < 0,05, **p < 0,001, ***p ≤ 0,0001

MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Účinnosť u pacientov so séropozitivitou na autoprotilátky (RF a/alebo anti-CCP)

Pacienti so séropozitivitou na reumatoidný faktor (RF) a/alebo anticyklický citrulínový peptid (anti-CCP), ktorí boli liečení rituximabom v kombinácii s metotrexátom vykazovali zvýšenú odpoveď v porovnaní s pacientami s negativitou na obe protilátky.

Hodnotenie účinnosti u pacientov liečených rituximabom sa analyzovalo na základe stavu autoprotilátok pred začatím liečby. V 24. týždni u pacientov so séropozitivitou na RF a/alebo anti-CCP na začiatku skúšania bola významne zvýšená pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede ACR20 a 50 v porovnaní so séronegatívnymi pacientami (p=0,0312 a p=0,0096) (tabuľka 18). Tieto nálezy sa

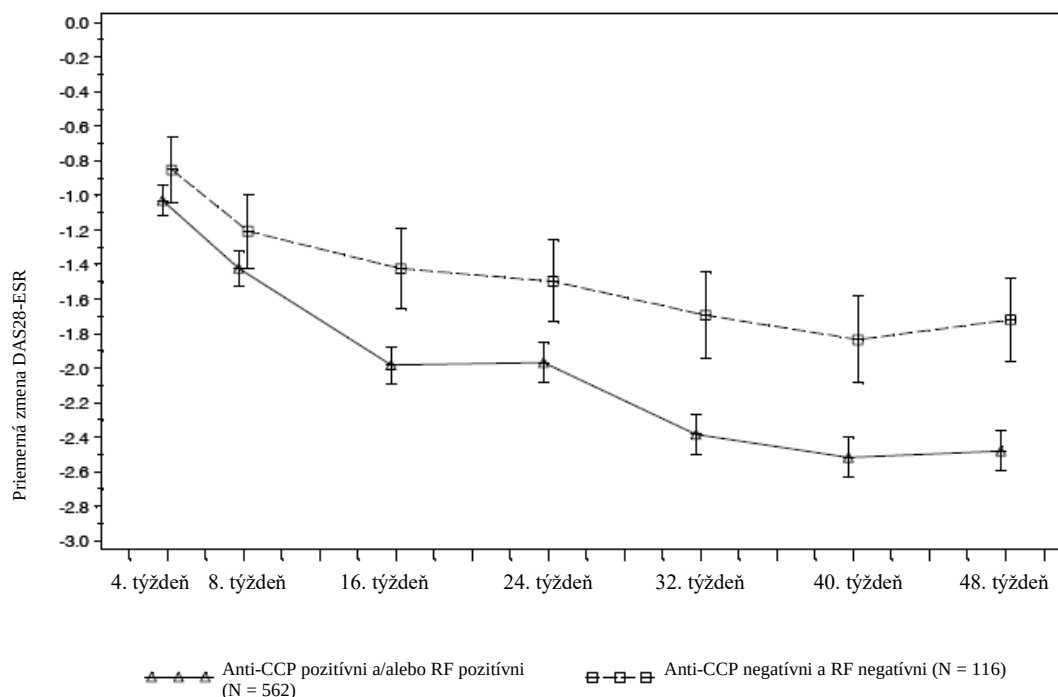
zopakovali v 48. týždni, kde séropozitivita na autoprotilátky takisto významne zvýšila pravdepodobnosť dosiahnuť ACR70. V 48. týždni séropozitívni pacienti mali 2- až 3-krát väčšiu pravdepodobnosť dosiahnuť odpovede ACR v porovnaní so séronegatívnymi pacientami. Séropozitívni pacienti mali taktiež významne výraznejší pokles DAS28-ESR v porovnaní so séronegatívnymi pacientami (obrázok 1).

Tabuľka 18 Súhrn hodnotenia účinnosti na základe stavu autoprotilátok pred začiatkom skúšania

	24. týždeň		48. týždeň	
	séropozitivita (n = 514)	séronegativita (n = 106)	séropozitivita (n = 506)	séronegativita (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
odpoveď EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
priemerná zmena DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Hladina významnosti bola definovaná ako * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

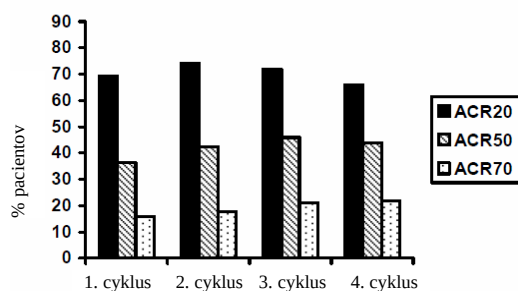
Obrázok 1: Zmena DAS28-ESR od pôvodnej hodnoty podľa stavu autoprotilátok na začiatku skúšania



Dlhodobá účinnosť pri opakovaných liečebných cykloch

Liečba rituximabom v kombinácii s metotrexátom počas opakovaných liečebných cyklov viedla k trvalému zlepšovaniu klinických prejavov a príznakov RA, ako ukazujú odpovede ACR, DAS28-ESR a EULAR, čo bolo zreteľné vo všetkých skúmaných populáciách pacientov (obrázok 2). Pozorovalo sa trvalé zlepšovanie fyzických funkcií, ako ukazuje skóre HAQ-DI, a tiež rastúci podiel pacientov, ktorí dosiahli MCID v HAQ-DI.

Obrázok 2: Odpovede ACR pri 4 liečebných cykloch (24 týždňov po každom cykle (u jedného pacienta, v rámci jednej návštevy) u pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na liečbu inhibítormi TNF (n = 146)



Klinické laboratórne nálezy

Z celkového počtu 3 095 pacientov s reumatoidnou artritídou malo 392 (12,7%) v klinických štúdiách po liečbe rituximabom pozitívitu ADA. Výskyt ADA u väčšiny pacientov nesúvisel s klinickým zhoršením alebo zvýšeným rizikom reakcií na nasledujúce infúzie. Prítomnosť ADA môže súvisieť so zhoršením reakcií na infúziu alebo alergických reakcií po druhej infúzii ďalších cyklov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s autoimunitnou artritídou. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri granulomatóze s polyangiitídou (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA)

Liečba na indukciu remisie u dospelých

V GPA/MPA štúdií 1 bolo celkovo 197 pacientov vo veku 15 rokov alebo starších so závažnou, aktívnou GPA (75%) a MPA (24%) zahrnutých a liečených v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom skúšaní non-inferiority s aktívnym komparátorom.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď perorálneho cyklofosfamidu denne (2 mg/kg/deň) počas 3 - 6 mesiacov alebo rituximabu (375 mg/m²) raz týždenne počas 4 týždňov. Všetci pacienti v skupine s cyklofosfamidom dostávali udržiavaciu liečbu azatioprínom v priebehu sledovania. Pacienti v oboch skupinách dostávali 1 000 mg pulzného intravenózneho (i.v.) metylprednizolónu (alebo ekvivalentnú dávku iného glukokortikoidu) na deň počas 1 až 3 dní, po ktorom nasledoval perorálny prednizón (1 mg/kg/deň, nepresahujúci 80 mg/deň). Postupné znižovanie prednizónu sa má dokončiť do 6 mesiacov od začiatku skúmanej liečby.

Primárne hodnotený výsledok bol dosiahnutie kompletnej remisie po 6 mesiacoch definovanej ako Birminghamovo skóre aktivity vaskulitídy pre Wegenerovu granulomatózu (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis - BVAS/WG) 0 a bez glukokortikoidovej liečby. Vopred špecifikovaná hranica non-inferiority pre rozdiel v liečbe bola 20%. Skúšanie preukázalo non-inferioritu rituximabu k cyklofosfamidu pre úplnú remisiu (complete remission - CR) po 6 mesiacoch (Tabuľka 19).

Účinnosť sa pozorovala u pacientov s novodiagnostikovaným ochorením aj u pacientov s recidivujúcim ochorením (Tabuľka 20).

Tabuľka 19 Percento dospelých pacientov, ktorí dosiahli kompletnú remisiu po 6 mesiacoch (populácia so zámerom liečiť*)

	Rituximab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Rozdiel liečby (rituximab - cyklofosfamid)
Miera	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b IS (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- IS = interval spoľahlivosti.

- * Pričítanie najhoršieho prípadu

^a Non-inferiorita sa preukázala, pretože dolná hranica (-3,2 %) bola vyššia ako vopred stanovená hranica non-inferiority (-20 %).

^b Interval spoľahlivosti 95,1 % vyjadruje dodatočné 0,001 alfa, ktoré sa podieľa na predbežnej analýze účinnosti.

Tabuľka 20 Kompletná remisia po 6 mesiacoch podľa stavu ochorenia

	Rituximab	Cyklofosfamid	Rozdiel (IS 95 %)
Všetci pacienti	n = 99	n = 98	
novodiagnostikovaní	n = 48	n = 48	
recidivujúci	n = 51	n = 50	
Kompletná remisia			
Všetci pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Novodiagnostikovaní	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)
Recidivujúci	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Pričítanie najhoršieho prípadu je u pacientov s chýbajúcimi údajmi

Úplná remisia po 12 a 18 mesiacoch

V skupine s rituximabom dosiahlo 48% pacientov CR po 12 mesiacoch a 39% pacientov dosiahlo CR po 18 mesiacoch. U pacientov liečených cyklofosfamidom (nasledovaným azatioprínom na udržanie úplnej remisie) 39% pacientov dosiahlo CR po 12 mesiacoch a 33% pacientov dosiahlo CR po 18 mesiacoch. Od 12. mesiaca do 18. mesiaca sa pozorovalo 8 relapsov v skupine s rituximabom v porovnaní so štyrmi v skupine s cyklofosfamidom.

Laboratórne vyšetrenia

Celkovo 23/99 (23%) pacientov liečených rituximabom zo skúšania na indukciu remisie malo pozitívne výsledky ADA do 18 mesiacov. Žiaden z 99 pacientov liečených rituximabom nemal pri skríningu pozitívitu ADA. Neexistoval žiadny zjavný trend alebo negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť v skúšaní na indukciu remisie.

Liečba na udržanie remisie u dospelých

Celkovo 117 pacientov (88 pacientov s GPA, 24 pacientov s MPA a 5 pacientov s renálne ohraničenou vaskulitídou súvisiacou s ANCA) pri remisii ochorenia bolo randomizovaných na liečbu azatioprínom (59 pacientov) alebo rituximabom (58 pacientov) v prospektívnej, multicentrickej, kontrolovanej otvorenej štúdii. Zahrnutí pacienti boli vo veku 21 až 75 rokov a mali novodiagnostikované alebo relapsujúce ochorenie v úplnej remisii po kombinovanej liečbe glukokortikoidmi a pulzami cyklofosfamidu. Väčšina pacientov bola ANCA-pozitívna pri diagnóze alebo počas priebehu ich ochorenia; mali histologicky potvrdenú nekrotizujúcu vaskulitídu malých ciev s klinickým fenotypom GPA alebo MPA alebo renálne ohraničenú vaskulitídu spojenú s ANCA; alebo obe.

Remisiu indukujúca liečba zahŕňala intravenózne prednizón, podávaný podľa uváženia investigátora, predchádzaný u niektorých pacientov pulzami metylprednizolónu a pulzami cyklofosfamidu až do dosiahnutia remisie po 4 až 6 mesiacoch. V tom čase a maximálne 1 mesiac po poslednom pulze cyklofosfamidu boli pacienti randomizované pridelení na liečbu buď rituximabom (dve 500 mg intravenózne infúzie oddelené dvoma týždňami (1. a 15. deň) nasledované 500 mg intravenózne každých 6 mesiacov po dobu 18 mesiacov) alebo azatioprínom (podávaný perorálne v dávke 2 mg/kg/denne počas 12 mesiacov, potom 1,5 mg/kg/denne počas 6 mesiacov a nakoniec 1 mg/kg/denne počas 4 mesiacov (ukončenie liečby po týchto 22 mesiacoch)). Liečba prednizónom bola znižovaná a potom ponechaná na nízkej dávke (približne 5 mg denne) po dobu najmenej 18

mesiacov po randomizácii. Znižovanie dávky prednizónu a rozhodnutie zastaviť liečbu prednizónom po 18. Mesiaci boli ponechané na uvážení investigátora.

Všetci pacienti boli sledovaní až do 28. mesiaca (10 alebo 6 mesiacov po poslednej infúzii rituximabu alebo dávke azatioprínu, v uvedenom poradí). Pre všetkých pacientov s CD4 + počtom T-lymfocytov menším ako 250 na kubický milimeter bola nevyhnutná profylaxia pneumónie *Pneumocystis jirovecii*.

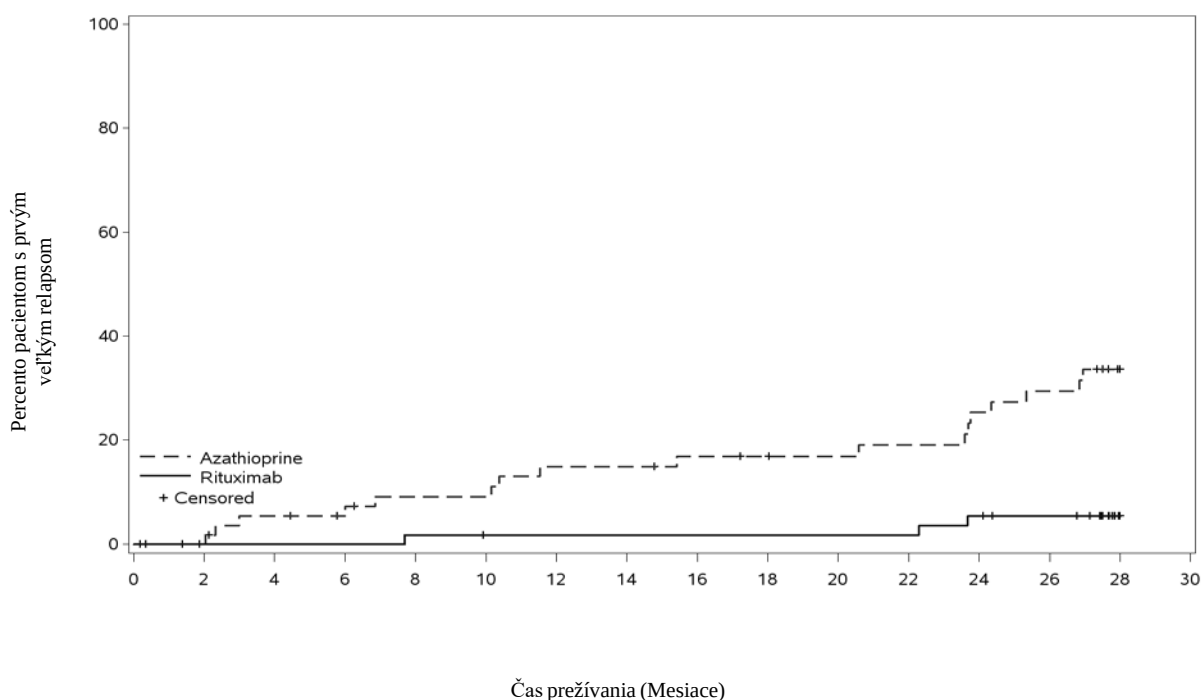
Primárnym sledovaným ukazovateľom bola miera veľkého relapsu v Mesiaci 28.

Výsledky

V 28. Mesiaci sa vyskytol veľký relaps (definovaný opätovným objavením klinických a/alebo laboratórnych prejavov aktivity vaskulitídy ([BVAS] > 0), ktorý mohol viesť k zlyhaniu alebo poškodeniu orgánu alebo mohol byť život ohrozujúci) u 3 pacientov (5%) v skupine s rituximabom a u 17 pacientov (29%) v skupine s azatioprínom ($p=0,0007$). Malé relapsy (nie život ohrozujúce a nezahŕňajúce veľké poškodenie orgánov) sa vyskytli u siedmich pacientov v skupine s rituximabom (12%) a ôsmich pacientov v skupine s azatioprínom (14%).

Krivky kumulatívnej miery incidencie ukázali, že čas do prvého väčšieho relapsu bol dlhší u pacientov s rituximabom začínajúc od 2. Mesiaca a bol zachovaný až do Mesiaca 28 (obrázok 3).

Obrázok 3: Kumulatívna incidencia počas prvého veľkého relapsu



Čas prežívania (Mesiace)															
Počet jedincov s veľkým relapsom															
Azatioprín	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Počet jedincov s veľkým relapsom															
Azatioprín	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Poznámka: Pacienti boli cenzurovaní v 28. Mesiaci, ak nemali žiadnu udalosť.

Laboratórne hodnotenia

Celkovo sa u 6/34 (18%) pacientov liečených rituximabom z klinického skúšania udržiavacej liečby vyvinuli ADA. Neexistoval žiadny zjavný trend alebo negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť v klinickom skúšaní udržiavacej liečby.

Pediatrická populácia

Štúdia WA25615 (PePRS) bola multicentrická, otvorená, nekontrolovaná štúdia s jednou liečebnou skupinou uskutočnená u 25 pediatrických pacientov (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov) so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Medián veku pacientov v štúdiu bol: 14 rokov (rozmedzie: 6 - 17 rokov) a väčšina pacientov (20/25 [80 %]) bola ženského pohlavia. Na začiatku štúdie malo celkovo 19 pacientov (76 %) GPA a 6 pacientov (24 %) malo MPA. Osemnásť pacientov (72 %) malo pri zaradení do štúdie novodiagnostikované ochorenie (13 pacientov s GPA a 5 pacientov s MPA) a 7 pacientov malo recidivujúce ochorenie (6 pacientov s GPA a 1 pacient s MPA).

Dizajn štúdie pozostával z úvodnej 6-mesačnej fázy indukcie remisie s následným sledovaním (follow-up) trvajúcim od minimálne 18 mesiacov až do maximálne 54 mesiacov (4,5 roka) celkovo. Pred prvou intravenóznou infúziou rituximabu sa pacientom intravenózne podával metylprednizolón počas minimálne 3 dní (v dávke 30 mg/kg/deň, pričom sa neprekročil 1 g/deň). Ak to klinický stav vyžadoval, bolo možné intravenózne podávanie metylprednizolónu počas ďalších (najviac troch) dní. V rámci režimu indukcie remisie sa podávala rituximab v dávke 375 mg/m² BSA raz týždenne počas 4 týždňov, a to v 1., 8., 15. a 22. deň štúdie, v kombinácii s perorálne podávaným prednizolónom alebo prednizónom v dávke 1 mg/kg/deň (maximálne 60 mg/deň), ktorá bola postupne znížená na minimálne 0,2 mg/kg/deň (maximálne 10 mg/deň) do 6. mesiaca. Po fáze indukcie remisie mohli pacienti, podľa uváženia skúšajúceho lekára, dostávať následné infúzie rituximabu v 6. mesiaci alebo po 6. mesiaci na udržanie remisie z hľadiska PVAS a kontrolu aktivity ochorenia (vrátane progresie ochorenia alebo vzplanutia ochorenia).

Všetci 25 pacienti dostali všetky štyri intravenózne infúzie podané v týždňových intervaloch počas 6-mesačnej fázy indukcie remisie. Celkovo 24 z 25 pacientov absolvovalo minimálne 18-mesačnú fázu následného sledovania.

Cieľmi tejto štúdie bolo zhodnotiť bezpečnosť, farmakokinetické (FK) parametre a účinnosť rituximabu u pediatrických pacientov s GPA a MPA (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov). Ciele štúdie týkajúce sa účinnosti boli exploračné a principiálne hodnotené pomocou skóre aktivity vaskulitídy detského veku (Pediatric Vasculitis Activity Score, PVAS) (tabuľka 21).

Kumulatívna dávka glukokortikoidu (intravenózna a perorálna) do 6. mesiaca:

U 24 z 25 pacientov (96 %) v štúdiu WA25615 sa dosiahlo postupné zníženie dávky glukokortikoidu na 0,2 mg/kg/deň (alebo na ≤ 10 mg/deň, podľa toho, čo bolo nižšie) v alebo do 6. mesiaca podľa protokolom definovanej schémy postupného znižovania dávky perorálneho steroidu.

Zníženie v mediáne celkovej perorálne podávanej dávky glukokortikoidu sa pozorovalo od 1. týždňa (medián = dávka ekvivalentná so 45 mg prednizónu [IQR: 35 - 60]) do 6. mesiaca (medián = 7,5 mg [IQR: 4 - 10]) a zostalo zachované aj v 12. mesiaci (medián = 5 mg [IQR: 2 - 10]) a v 18. mesiaci (medián = 5 mg [IQR: 1 - 5]).

Liečba vo fáze následného sledovania

Počas celkového obdobia štúdie dostali pacienti 4 až 28 infúzií rituximabu (počas až 4,5 roka [53,8 mesiaca]). Pacienti dostávali rituximab v dávke 375 mg/m² raz týždenne počas 4 týždňov približne každých 6 mesiacov, podľa uváženia skúšajúceho lekára. Celkovo 17 z 25 pacientov (68 %) dostalo dodatočnú liečbu rituximabom v 6. mesiaci alebo ju dostávalo po 6. mesiaci až do spoločného dátumu skončenia štúdie (Common Close Out), 14 z týchto 17 pacientov dostávalo dodatočnú liečbu rituximabom medzi 6. mesiacom a 18. mesiacom.

Tabuľka 21: Štúdia WA25615 (PePRS) – remisia z hľadiska PVAS dosiahnutá do 1., 2., 4., 6., 12. a 18. mesiaca

Študijná návšteva	Počet pacientov s odpoveďou na liečbu v zmysle remisie z hľadiska PVAS* (výskyt odpovede na liečbu [%])	95 % IS ^a
	n=25	
1 mesiac	0	0,0 %, 13,7 %

2 mesiace	1 (4,0 %)	0,1 %, 20,4 %
4 mesiace	5 (20,0 %)	6,8 %, 40,7 %
6 mesiacov	13 (52,0 %)	31,3 %, 72,2 %
12 mesiacov	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
18 mesiacov	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
*PVAS 0 a dosiahnutie postupného zníženia dávky glukokortikoidu na 0,2 mg/kg/deň (alebo 10 mg/deň, podľa toho, čo je nižšie), v čase hodnotenia. ^avýsledky účinnosti sú exploračné a pre tieto cieľové ukazovatele sa nevykonalo žiadne formálne štatistické testovanie Liečba rituximabom (375 mg/m² x 4 infúzie) až do 6. mesiaca bola rovnaká pre všetkých pacientov. Následná liečba po 6. mesiaci bola na uvážení investigátora.		

Laboratórne hodnotenia

U celkovo 4/25 pacientov (16 %) sa vytvorili ADA počas celkového obdobia štúdie. Obmedzené údaje ukazujú, že sa nepozoroval žiadny trend v nežiaducich reakciách hlásených u pacientov s pozitívnymi ADA.

Nezistil sa žiadny zjavný trend alebo negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť v klinických skúšaníach u pediatrických pacientov s GPA a MPA.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom v pediatickej populácii vo veku < 2 roky so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri pemphigus vulgaris

PV štúdia 1 (štúdia ML22196)

Účinnosť a bezpečnosť rituximabu v kombinácii s krátkodobou liečbou nízkou dávkou glukokortikoidu (prednizónu) sa hodnotili u novodiagnostikovaných pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemfigom (74 pacientov s pemphigus vulgaris [PV] a 16 pacientov s pemphigus foliaceus [PF]) v randomizovanej, otvorenej, kontrolovanej, multicentrickej štúdii. Pacienti boli vo veku 19 až 79 rokov a nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu pemfigu. V populácii s PV malo 5 (13%) pacientov v skupine s rituximabom a 3 (8%) pacienti v skupine so štandardnou dávkou prednizónu stredne ťažké ochorenie a 33 (87%) pacientov v skupine s rituximabom a 33 (92%) pacientov v skupine so štandardnou dávkou prednizónu malo ťažké ochorenie podľa závažnosti ochorenia definovanej kritériami podľa Harmanovej.

Pacienti boli stratifikovaní podľa závažnosti ochorenia (stredne ťažké alebo ťažké) pri zaradení do štúdie a randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď rituximabu a nízkej dávky prednizónu, alebo štandardnej dávky prednizónu. Pacienti randomizovaní do skupiny s rituximabom dostali úvodnú intravenóznú infúziu 1 000 mg rituximabu v 1. deň štúdie v kombinácii s perorálne podávaným prednizónom v dávke 0,5 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 3 mesiacov, ak mali stredne ťažké ochorenie, alebo v kombinácii s perorálne podávaným prednizónom v dávke 1 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 6 mesiacov, ak mali ťažké ochorenie, a druhú 1 000 mg intravenóznú infúziu na 15. deň štúdie. Infúzie 500 mg udržiavacej dávky rituximabu boli podané v 12. a 18. mesiaci. Pacienti randomizovaní do skupiny so štandardnou dávkou prednizónu dostávali perorálne podávaný prednizón v úvodnej dávke 1 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 12 mesiacov, ak mali stredne ťažké ochorenie, alebo perorálne podávaný prednizón v úvodnej dávke 1,5 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 18 mesiacov, ak mali ťažké ochorenie. Pacienti v skupine s rituximabom, u ktorých došlo k relapsu, mohli dostať ďalšiu infúziu 1 000 mg rituximabu v kombinácii s opätovným nasadením prednizónu alebo zvýšením jeho dávky. Infúzia udržiavacej dávky alebo infúzia pri relapse bola podaná najskôr 16 týždňov po predchádzajúcej infúzii.

Primárnym cieľom štúdie bola kompletná remisia (úplná epitelializácia a absencia nových a/alebo chronických lézií) v 24. mesiaci bez používania liečby prednizónom počas dvoch alebo viacerých mesiacov (CR_{off} [„complete remission off corticosteroid therapy“; kompletná remisia bez kortikosteroidovej liečby] počas ≥ 2 mesiacov).

Výsledky PV štúdie 1

Štúdia preukázala štatisticky významné výsledky pri rituximabe a nízkej dávke prednizónu v porovnaní so štandardnou dávkou prednizónu v zmysle dosiahnutia CR_{off} ≥ 2 mesiace v 24. mesiaci u pacientov s PV (pozri tabuľku 22).

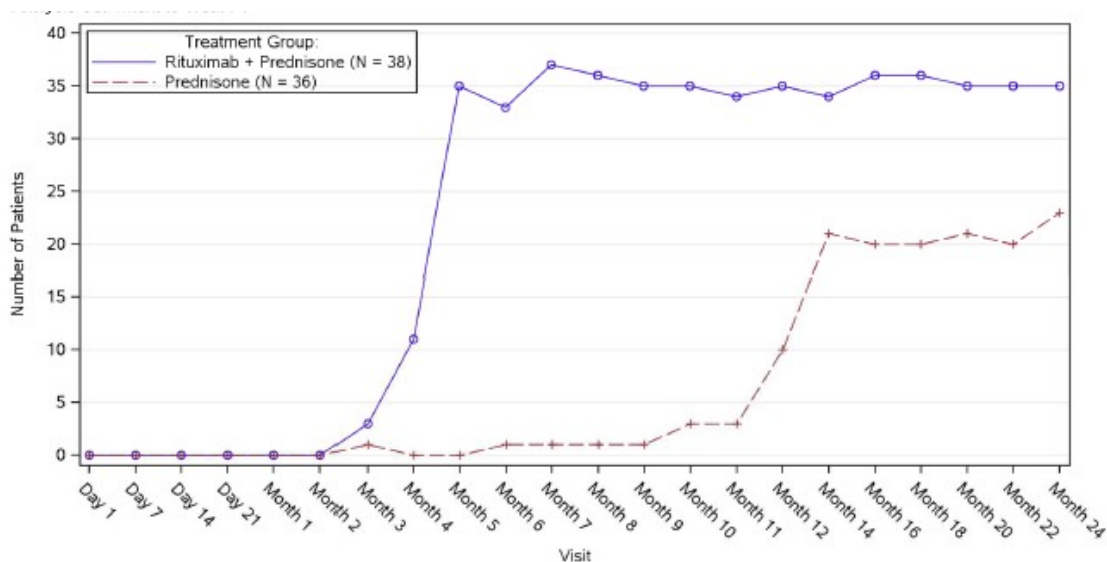
Tabuľka 22 Percento pacientov s PV, ktorí dosiahli kompletnú remisiu bez kortikosteroidovej liečby počas dvoch alebo viacerých mesiacov v 24. mesiaci (populácia všetkých randomizovaných pacientov s PV [Intent-to-Treat Population - PV])

	Rituximab + prednizón n=38	Prednizón n=36	p-hodnota ^a	95 % IS ^b
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (výskyt odpovede na liečbu [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4; 76,5)

^a p-hodnota pochádza z Fisherovho exaktného testu s úpravou na mid-p-hodnotu
^b 95 % interval spoľahlivosti je upravený interval podľa Newcombe

Počet pacientov dostávajúcich rituximab s nízkou dávkou prednizónu, bez prednizónovej liečby alebo na minimálnej terapii (dávka prednizónu 10 mg alebo menej denne) v porovnaní s pacientami so štandardnými dávkami prednizónu počas 24-mesačnej liečby vykazuje steroidy-šetriaci účinok rituximabu (Obrázok 4).

Obrázok 4: Počet pacientov, ktorí boli v priebehu času bez alebo na minimálnej liečbe kortikosteroidmi (≤ 10 mg / deň)



Post-hoc retrospektívne laboratórne hodnotenia

Celkovo bolo 19/34 (56%) pacientov s PV liečených rituximabom testovaných pozitívne na ADA v 18 mesiacoch. Klinický význam tvorby ADA u pacientov s PV liečených rituximabom je nejasný.

PV štúdia 2 (štúdia WA29330)

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej („double-dummy“), aktívnym komparátorom kontrolovanej, multicentrickej štúdiu sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť rituximabu v porovnaní s mofetilmykofenolátom (MMF) u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým PV, ktorí pri vstupe do štúdie dostávali perorálne prednizón v dávke 60 – 120 mg/deň alebo jeho ekvivalent (1,0 – 1,5 mg/kg/deň) a dávka im bola znížená na 60 alebo 80 mg/deň v 1. deň. Pacienti mali potvrdenú diagnózu PV v priebehu predchádzajúcich 24 mesiacov a preukázaný stredne ťažký až ťažký stav ochorenia (definované ako celkový index aktivity pemfigu, celkové skóre aktivity podľa PDAI ≥ 15).

Stotridsaťpäť pacientov bolo randomizovaných na liečbu rituximabom v dávke 1 000 mg podanej v 1. deň, 15. deň, 24. týždeň a 26. týždeň, alebo MMF podávaným perorálne v dávke 2 g/deň počas 52 týždňov v kombinácii s perorálne podávaným prednizónom v dávke 60 alebo 80 mg s cieľom postupného zníženia dávky prednizónu na 0 mg/deň do 24. týždňa.

Primárnym cieľom účinnosti tejto štúdie bolo zhodnotiť v 52. týždni účinnosť rituximabu v porovnaní s MMF v zmysle dosiahnutia pretrvávajúcej kompletnej remisie definovanej ako dosiahnutie vyhojenia lézií bez vzniku nových aktívnych lézií (t. j. skóre aktivity podľa PDAI rovné 0) v období, keď bola dávka prednizónu alebo jeho ekvivalentu 0 mg/deň, a udržanie tejto odpovede na liečbu počas aspoň 16 po sebe nasledujúcich týždňov, počas 52-týždňového obdobia liečby.

Výsledky PV štúdie 2

Štúdia preukázala superioritu rituximabu oproti MMF v kombinácii s postupne znižovanými dávkami perorálnych kortikosteroidov v dosiahnutí kompletnej remisie bez kortikosteroidovej liečby (CROff) trvajúcej ≥ 16 týždňov v 52. týždni u pacientov s PV (tabuľka 23). Väčšina pacientov v mITT populácii (74 %) mala novodiagnostikované ochorenie a 26 % pacientov malo chronické ochorenie (dĺžka trvania ochorenia ≥ 6 mesiacov a dostali predchádzajúcu liečbu PV).

Tabuľka 23 Percento pacientov s PV, ktorí dosiahli pretrvávajúcu kompletnú remisiu bez kortikosteroidovej liečby trvajúcu 16 týždňov alebo dlhšie v 52. týždni (modifikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov [Modified Intent-to-Treat Population])

	Rituximab (n = 62)	MMF (n = 63)	Rozdiel (95 % IS)	p-hodnota
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (miera odpovede na liečbu [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %, 45,15 %)	< 0,0001
Počet novodiagnostikovaných pacientov	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Počet pacientov s chronickým ochorením	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		
MMF = mofetilmykofenolát. IS = interval spoľahlivosti. Pacienti s novodiagnostikovaným ochorením = trvanie ochorenia < 6 mesiacov alebo bez predchádzajúcej liečby PV Pacienti s chronickým ochorením = trvanie ochorenia ≥ 6 mesiacov a dostali predchádzajúcu liečbu PV Na výpočet p-hodnoty sa použil Cochranov-Mantelov-Haenszelov test.				

Analýza všetkých sekundárnych parametrov (zahŕňajúcich kumulatívnu dávku perorálneho kortikosteroidu, celkový počet vzplanutí ochorenia a zmenu v kvalite života súvisiacej so zdravím hodnotenej pomocou Dermatologického indexu kvality života [Dermatology Life Quality Index]) potvrdila superioritu rituximabu v porovnaní s MMF. Testovanie sekundárnych cieľových parametrov bolo testovaných z dôvodu multiplicity.

Expozícia glukokortikoidu

Kumulatívna dávka perorálneho kortikosteroidu bola významne nižšia u pacientov liečených rituximabom. Medián (min., max.) kumulatívnej dávky prednizónu v 52. týždni bol 2 775 mg (450, 22 180) v skupine s rituximabom v porovnaní so 4 005 mg (900, 19 920) v skupine s MMF ($p = 0,0005$).

Vzplanutie ochorenia

Celkový počet vzplanutí ochorenia bol významne nižší u pacientov liečených rituximabom v porovnaní s pacientmi liečenými MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) a menej pacientov liečených rituximabom malo aspoň jedno vzplanutie ochorenia (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratórne hodnotenia

Do 52. týždňa bolo celkovo 20/63 (31,7 %) pacientov s PV, ktorí boli liečení rituximabom, testovaných pozitívne na ADA (tvorba ADA bola u 19 pacientov vyvolaná liečbou a u 1 pacienta bola zvýšená liečbou). V PV štúdií 2 sa nezistil žiadny zjavný negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Non-Hodgkinov lymfóm u dospelých

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 298 pacientov s NHL, ktorí dostali jednorazovú infúziu alebo opakované infúzie rituximabu v monoterapii alebo v kombinácii s CHOP terapiou (podané dávky rituximabu v rozsahu od 100 do 500 mg/m²), boli typické populačné odhady hodnôt nešpecifického klírensu (CL₁), špecifického klírensu (CL₂), na ktorom sa pravdepodobne podieľali B-bunky alebo tumorózna záťaž, a distribučného objemu v centrálnom kompartmente (V₁) nasledovné: 0,14 l/deň (CL₁), 0,59 l/deň (CL₂) a 2,7 l (V₁). Odhadovaný priemerný terminálny eliminačný polčas rituximabu bol 22 dní (rozsah 6,1 až 52 dní). Východiskový počet CD19-pozitívnych buniek a veľkosť merateľných tumorózných lézií sa sčasti podieľali na variabilite hodnoty CL₂ rituximabu v údajoch získaných od 161 pacientov, ktorí dostávali 375 mg/m² formou intravenózne infúzie raz týždenne, spolu 4 dávky. Pacienti s vyšším počtom CD19-pozitívnych buniek alebo väčšími tumoróznymi léziami mali vyššiu hodnotu CL₂. Interindividuálna variabilita hodnoty CL₂ však z veľkej časti zostala aj po korekcii počtu CD19-pozitívnych buniek a veľkosti tumorózných lézií. Hodnota V₁ sa menila v závislosti od plochy povrchu tela (body surface area, BSA) a CHOP terapie. Táto variabilita hodnoty V₁ (27,1 % v dôsledku BSA a 19,0 % v dôsledku CHOP terapie), na ktorej sa podieľali rozsah BSA (1,53 až 2,32 m²) a súbežná CHOP terapia, bola relatívne nízka. Vek, pohlavie, rasa a výkonnostný stav definovaný podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) nemali žiadny vplyv na farmakokinetiku rituximabu. Táto analýza poukazuje na to, že úprava dávky rituximabu pri akomkoľvek z testovaných kovariátov pravdepodobne nebude viesť k významnému zníženiu variability jeho farmakokinetiky.

Rituximab, ktorý sa podával formou intravenózne infúzie raz týždenne v dávke 375 mg/m², spolu 4 dávky, 203 pacientom s NHL predtým neliečených rituximabom, viedol k priemernej hodnote C_{max} po štvrtej infúzii 486 µg/ml (rozsah 77,5 až 996,6 µg/ml). Rituximab bol zistiteľný v sére pacientov ešte po 3-6 mesiacoch po ukončení poslednej terapie.

Po podaní rituximabu v dávke 375 mg/m² formou intravenózne infúzie raz týždenne, spolu 8 dávok, 37 pacientom s NHL, sa priemerná hodnota C_{max} zvyšovala s každou následnou infúziou a bola v priemernom rozsahu od 243 µg/ml (rozsah 16-582 µg/ml) po prvej infúzii do 550 µg/ml (rozsah 171-1 177 µg/ml) po ôsmej infúzii.

Farmakokinetický profil rituximabu podávaného formou 6 infúzií v dávke 375 mg/m² v kombinácii so 6 cyklami CHOP chemoterapie bol podobný ako farmakokinetický profil pozorovaný pri podávaní samostatného rituximabu.

DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov

V klinickom skúšaní skúmajúcom liečbu DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov bola farmakokinetika (FK) skúmaná v podskupine 35 pacientov vo veku 3 rokov a starších. FK bola porovnateľná medzi dvomi vekovými skupinami (≥ 3 až < 12 rokov vs ≥ 12 až < 18 rokov). Po dvoch infúziách rituximabu v dávke 375 mg/m^2 podaných v každom z dvoch cyklov indukčnej liečby (1. a 2. cyklus), po ktorých nasledovala jedna intravenózna infúzia rituximabu v dávke 375 mg/m^2 podaná v každom cykle konsolidačnej liečby (3. a 4. cyklus), bola maximálna koncentrácia najvyššia po štvrtej infúzii (2. cyklus), pričom geometrický priemer maximálnych koncentrácií bol 347 µg/ml , potom sa pozoroval nižší geometrický priemer maximálnych koncentrácií (4. cyklus: 247 µg/ml). Pri tejto dávkovacej schéme sa udržali minimálne („trough“) hladiny [geometrický priemer: $41,8 \text{ µg/ml}$ (pred dávkou podanou v 2. cykle; po 1 cykle), $67,7 \text{ µg/ml}$ (pred dávkou podanou v 3. cykle, po 2 cykloch) a $58,5 \text{ µg/ml}$ (pred dávkou podanou v 4. cykle, po 3 cykloch)]. Medián hodnôt eliminačného polčasu u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších bol 26 dní.

FK charakteristiky rituximabu u pediatrických pacientov s DLBCL/BL/BAL/BLL boli podobné FK charakteristikám pozorovaným u dospelých pacientov s NHL.

Vo vekovej skupine ≥ 6 mesiacov až < 3 roky nie sú k dispozícii údaje o FK, avšak populačný FK predpoklad potvrdzuje porovnateľnú systémovú expozíciu (AUC , C_{trough}) v tejto vekovej skupine v porovnaní s ≥ 3 ročnými (tabuľka 24). Menšia východisková veľkosť nádoru je spojená s vyššou expozíciou v dôsledku nižšieho na čase závislého klirensu, avšak systémové expozície ovplyvnené rôznymi veľkosťami nádoru zostávajú v rozsahu expozície, ktorá bola účinná a mala prijateľný bezpečnostný profil.

Table 24: Predpokladané FK parametre podľa dávkovacieho režimu rituximabu u pediatrických pacientov s DLBCL/BL/BAL/BLL

Veková skupina	≥ 6 mesiacov až < 3 roky	≥ 3 až < 12 rokov	≥ 12 až < 18 rokov
C_{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC_{1-4} cykly (µg*deň/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Výsledky sú uvedené ako medián (min - max); C_{trough} je pred podaním dávky cyklu 4.

Chronická lymfocytová leukémia

Rituximab bol u pacientov s CLL podávaný ako intravenózna infúzia, v dávke 375 mg/m^2 počas prvého cyklu a so zvýšenou dávkou na 500 mg/m^2 počas ďalších 5 cyklov v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom. Priemerné C_{max} ($N = 15$) bolo 408 µg/ml (rozsah $97\text{--}764 \text{ µg/ml}$ po piatej 500 mg/m^2 infúzii a priemerný konečný polčas rozpadu bol 32 dní (rozsah $14\text{--}62$ dní).

Reumatoidná artritída

Po podaní dvoch intravenózných infúzií rituximabu v dávke $1\,000 \text{ mg}$ s odstupom dvoch týždňov bol priemerný terminálny polčas $20,8$ dní (rozsah, $8,58$ až $35,9$ dní), priemerný systémový klírens bol $0,23 \text{ l/deň}$ (rozsah, $0,091$ až $0,67 \text{ l/deň}$) a priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave bol $4,6 \text{ l}$ (rozsah, $1,7$ až $7,51 \text{ l}$). Populačná farmakokinetická analýza rovnakých údajov poskytla podobné priemerné hodnoty pre systémový klírens $0,26 \text{ l/deň}$ a pre polčas $20,4$ dní. Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že plocha povrchu tela a pohlavie sú najsťnifikantnejšie faktory na vysvetlenie interindividuálnej variability farmakokinetických parametrov. Po prepočítaní na plochu povrchu tela mali muži väčší distribučný objem a rýchlejší klírens ako ženy. Rozdiely vo farmakokinetike v závislosti od pohlavia sa nepovažujú za klinicky významné a úprava dávky nie je potrebná. U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje.

Farmakokinetika rituximabu sa hodnotila po dvoch intravenózných (i. v.) dávkach 500 mg a $1\,000 \text{ mg}$ v 1. a 15. deň v štyroch štúdiách. Vo všetkých týchto štúdiách bola farmakokinetika rituximabu úmerná dávke v rámci skúmaného obmedzeného rozsahu dávok. Priemerná hodnota C_{max} pre sérový

rituximab po prvej infúzii sa pohybovala od 157 do 171 µg/ml pri dávke 2 x 500 mg a od 298 do 341 µg/ml pri dávke 2 x 1 000 mg. Po druhej infúzii sa priemerná hodnota C_{max} pohybovala od 183 do 198 µg/ml pri dávke 2 x 500 mg a od 355 do 404 µg/ml pri dávke 2 x 1 000 mg. Priemerný terminálny polčas vylučovania sa pohyboval od 15 do 16 dní v skupine s dávkou 2 x 500 mg a od 17 do 21 dní v skupine s dávkou 2 x 1 000 mg. Priemerná hodnota C_{max} bola o 16 až 19 % vyššia po druhej infúzii v porovnaní s prvou infúziou pri oboch dávkach.

Farmakokinetika rituximabu sa hodnotila po dvoch i. v. dávkach 500 mg a 1 000 mg po opakovanej liečbe v druhom cykle. Priemerná hodnota C_{max} sérového rituximabu po prvej infúzii bola 170 až 175 µg/ml pri dávke 2 x 500 mg a 317 až 370 µg/ml pri dávke 2 x 1 000 mg. C_{max} po druhej infúzii bola 207 µg/ml pri dávke 2 x 500 mg a pohybovala sa od 377 do 386 µg/ml pri dávke 2 x 1 000 mg. Priemerný terminálny polčas vylučovania po druhej infúzii po druhom cykle bol 19 dní pri dávke 2 x 500 mg a pohyboval sa od 21 do 22 dní pri dávke 2 x 1 000 mg. Farmakokinetické parametre rituximabu boli porovnateľné v rámci týchto dvoch liečebných cyklov.

Farmakokinetické (PK) parametre v populácii s neadekvátnou odpoveďou na anti-TNF po podaní rovnakej dávky (2 x 1 000 mg, intravenózne, s odstupom 2 týždňov) boli podobné s priemernou maximálnou koncentráciou v sére 369 µg/ml a priemerným terminálnym polčasom 19,2 dní.

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Populácia dospelých

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov u 97 pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou, ktorí dostávali 375 mg/m² rituximabu raz týždenne, celkovo štyri dávky, bol odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu 23 dní (rozsah, 9 až 49 dní). Priemerný klírens rituximabu a distribučný objem boli 0,313 l/deň (rozsah, 0,116 až 0,726 l/deň) a 4,50 l (rozsah 2,25 až 7,39 l), v uvedenom poradí. Maximálna koncentrácia počas prvých 180 dní (C_{max}), minimálna koncentrácia na 180. deň (C_{180}) a kumulatívna plocha pod krivkou počas 180 dní (AUC₁₈₀) boli (medián [rozsah]) 372,6 (252,3 - 533,5) µg/ml, 2,1 (0 - 29,3) µg/ml a 10 302 (3 653 - 21 874) µg/ml*deň, v uvedenom poradí. Zdá sa, že FK parametre rituximabu boli u dospelých pacientov s GPA a MPA podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Pediatrická populácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 25 detí (vo veku 6 - 17 rokov) s GPA a MPA, ktoré dostávali 375 mg/m² rituximabu raz týždenne, celkovo štyri dávky, bol odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu 22 dní (rozsah, 11 až 42 dní). Priemerný klírens rituximabu a distribučný objem boli 0,221 l/deň (rozsah, 0,0996 až 0,381 l/deň) a 2,27 l (rozsah 1,43 až 3,17 l), v uvedenom poradí. Maximálna koncentrácia počas prvých 180 dní (C_{max}), minimálna koncentrácia na 180. deň (C_{180}) a kumulatívna plocha pod krivkou počas 180 dní (AUC₁₈₀) boli (medián [rozsah]) 382,8 (270,6 - 513,6) µg/ml, 0,9 (0 - 17,7) µg/ml a 9 787 (4 838 - 20 446) µg/ml*deň, v uvedenom poradí. FK parametre rituximabu u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA boli podobné FK parametrom u dospelých s GPA alebo MPA, a to po zohľadnení vplyvu plochy povrchu tela na klírens a distribučný objem.

Pemphigus vulgaris

FK parametre u dospelých pacientov s PV, ktorým bola podaná 1 000 mg dávka rituximabu v 1., 15., 168. a 182. deň, sú zhrnuté v tabuľke 25.

Tabuľka 25 Populačná FK u dospelých pacientov s PV z PV štúdie 2

Parameter	Cyklus infúzie	
	1. cyklus po 1 000 mg 1. deň a 15. deň n = 67	2. cyklus po 1 000 mg 168. deň a 182. deň n = 67
Terminálny polčas (dni) Medián (Rozsah)	21,0 (9,3 - 36,2)	26,5 (16,4 - 42,8)
Klírens (l/deň) Priemer (Rozsah)	391 (159 - 1 510)	247 (128 - 454)
Distribučný objem v centrálnom kompartmente (l) Priemer (Rozsah)	3,52 (2,48 - 5,22)	3,52 (2,48 - 5,22)

Po prvých dvoch podaniach rituximabu (v 1. a 15. deň, čo zodpovedá 1. cyklu) boli FK parametre rituximabu u pacientov s PV podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s GPA/MPA a u pacientov s RA. Po posledných dvoch podaniach (v 168. a 182. deň, čo zodpovedá 2. cyklu) bol klírens rituximabu znížený, zatiaľ čo distribučný objem v centrálnom kompartmente zostal nezmenený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokázalo sa, že rituximab má vysokú špecifickosť pre CD20 antigén, ktorý sa nachádza na B-bunkách. V toxikologických štúdiách na makakoch sa nedokázal žiadny iný účinok okrem predpokladanej, farmakologicky navodenej deplécie B-buniek v periférnej krvi a lymfatickom tkanive.

Uskutočnili sa štúdie vývinovej toxicity na makakoch v dávkach až do 100 mg/kg (liečba počas tehotnosti dni 20-50) a nepreukázala sa toxicita rituximabu na plod. Avšak pozorovala sa farmakologická deplécia B-buniek závislá od dávky v lymfoidných orgánoch plodu, ktorá trvala postnatálne a bola sprevádzaná poklesom hladiny IgG u čerstvo narodených postihnutých mláďat. Počty B-buniek u týchto zvierat sa vrátili do normálnych hodnôt v priebehu 6 mesiacov po narodení a nezhoršili reakciu na imunizáciu.

Nevykonal sa štandardné testy na zisťovanie mutagenity, pretože uvedené testy nie sú pre túto molekulu relevantné. Nevykonal sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na určenie možnej karcinogenity rituximabu.

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie na stanovenie vplyvu rituximabu na fertilitu. V štúdiách celkovej toxicity na makakoch sa nepozorovali žiadne škodlivé účinky na reprodukčné orgány samcov alebo samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
dihydrát trinátriumcitrátu (E331)
polysorbát 80 (E433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi rituximabom a polyvinylchloridovými alebo polyetylénovými vakmi alebo infúznymi súpravami.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

4 roky

Blitzima sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 30 °C počas 10 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu. Po vybratí z chladničky sa Blitzima nesmie vrátiť späť do chladničky.

Liek po nariadení

Pripravený infúzny roztok rituximabu v 0.9 % roztoku chloridu sodného je fyzikálne a chemicky stabilný 60 dní pri 2 °C - 8 °C a následne 24 hodín pri izbovej teplote (≤ 30 °C) alebo 10 dní pri teplote ≤ 30 °C.

Pripravený infúzny roztok rituximabu v 5 % roztoku D-glukózy je fyzikálne a chemicky stabilný 24 hodín pri 2 °C - 8 °C a následne 12 hodín pri izbovej teplote (maximálne 30 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Uchovávajúte v injekčnej liekovke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blitzima 100 mg infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z priehľadného skla typu I so zátkou z butylovej gumy, ktorá obsahuje 100 mg rituximabu v 10 ml. Balenie obsahuje 2 injekčné liekovky.

Blitzima 500 mg infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z priehľadného skla typu I so zátkou z butylovej gumy, ktorá obsahuje 500 mg rituximabu v 50 ml. Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku alebo 2 (2 x 1) injekčné liekovky (viacnásobné balenie)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Blitzima sa dodáva v sterilných, nepyrogénnych injekčných liekovkách na jednorazové použitie bez obsahu konzervačných látok.

Na prípravu Blitzimy použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. Za aseptických podmienok natiahnite potrebné množstvo Blitzimy a nařed'te ho na vypočítanú koncentráciu 1 až 4 mg/ml rituximabu do infúzneho vaku, ktorý obsahuje sterilný, apyrogénny injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztok D-glukózy vo vode. Kvôli premiešaniu roztoku vak jemne prevráťte tak, aby sa jeho obsah nespénil. Je potrebné dodržiavať sterilitu pripravených roztokov. Je nutné používať aseptickú techniku prípravy, pretože tento liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné alebo bakteriostatické látky. Parenterálne lieky sa majú pred ich podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nedošlo k zmene ich sfarbenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Blitzima 100 mg infúzny koncentrát

EU/1/17/1205/002

Blitzima 500 mg infúzny koncentrát

EU/1/17/1205/001

EU/1/17/1205/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA
ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizík**

Onkologické indikácie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí pre všetkých lekárov, u ktorých sa očakáva, že predpisujú Blitzimu zabezpečiť nasledovné:

Informáciu o lieku

Kartu pre pacienta

Karta pre pacienta k Blitzime pri neonkologických indikáciách má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informáciu o potrebe vždy nosiť kartu a ukázať kartu všetkým ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom
- Upozornenie o riziku vzniku infekcií a PML, vrátane symptómov
- Informácie o potrebe, aby pacient kontaktoval svojho lekára v prípade, že sa objavia príznaky

Kartu pacienta musí pred distribúciou odsúhlasiť národná autorita.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Blitzima 100 mg infúzny koncentrát
rituximab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu.
1 ml obsahuje 10 mg rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: chlorid sodný, dihydrát trinátriumcitrátu, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
100 mg / 10 ml
2 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie po nariadení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Uchovávajte v injekčnej liekovke na ochranu pred svetlom.
Môže sa uchovávať pri teplote do 30 °C počas 10 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1205/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Blitzima 100 mg infúzny koncentrát
rituximab
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na vnútrožilové podanie po nariadení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Blitzima 500 mg infúzny koncentrát
rituximab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu.
1 ml obsahuje 10 mg rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, dihydrát trinátriumcitrátu, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
500 mg / 50 ml
1 injekčná liekovka
2 (2 x 1) injekčné liekovky (viacnásobné balenie)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie po nariadení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Uchovávajte v injekčnej liekovke na ochranu pred svetlom.
Môže sa uchovávať pri teplote do 30 °C počas 10 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1205/001
EU/1/17/1205/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Blitzima 500 mg infúzny koncentrát
rituximab
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na vnútrožilové podanie po nariadení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. INÉ

KARTA PRE PACIENTA S NEONKOLOGICKÝMI INDIKÁCIAMI

<u>Karta k Blitzime (rituximab) pre pacientov s neonkologickými ochoreniami</u> Prečo som dostal túto kartu? Tento liek môže zvyšovať vašu náchylnosť na infekcie. Táto karta vám povie: • Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Blitzimu • Aké sú prejavy infekcie • Čo máte urobiť, ak si myslíte, že ste mohli dostať infekciu. Na zadnej strane je miesto pre vaše meno a meno vášho lekára a jeho telefónne číslo. Čo mám robiť s touto kartou? • Túto kartu vždy noste so sebou - napríklad vo vašej náprsnej taške alebo v peňaženke. • Túto kartu ukážte každému lekárovi, zdravotnej sestre alebo zubárovi, ktorého navštívite - nielen špecialistovi, ktorý vám predpisuje Blitzimu. Túto kartu noste so sebou ešte 2 roky po vašej poslednej dávke Blitzimy. Je to z dôvodu, že vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj niekoľko mesiacov po podaní vášho lieku. Kedy nesmiem dostať Blitzimu? Blitzimu nesmiete dostať, ak máte prebiehajúcu infekciu alebo závažný problém s imunitným systémom. Ak teraz užívate, alebo ste v minulosti užívali lieky, ktoré môžu ovplyvňovať imunitný systém vrátane chemoterapie, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Aké sú prejavy pri nakazení infekciou? Dávajte si pozor na nasledujúce prejavy infekcie: • Horúčka alebo pretrvávajúci kašeľ • Úbytok telesnej hmotnosti • Bolesť bez toho, že by ste sa zranili	Čo ešte potrebujem vedieť? Blitzima môže zriedkavo spôsobiť závažnú infekciu mozgu, ktorá sa nazýva „progresívna multifokálna leukoencefalopatia“ alebo PML. PML môže byť smrteľná. • Prejavy PML zahŕňajú: - Zmätenosť, výpadok pamäti alebo ťažkosti s myslením - Stratu rovnováhy alebo zmenu v chôdzi alebo v reči - Menšiu silu alebo slabosť na jednej strane tela - Rozmazané videnie alebo stratu videnia. Ak sa u vás vyskytne niečo z uvedeného, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Máte ich tiež informovať o vašej liečbe Blitzimou. Kde môžem získať viac informácií? Viac informácií si pozrite v písomnej informácii pre používateľa Blitzimy. Dátum začiatku liečby a kontaktné údaje Dátum poslednej infúzie: _____ Dátum prvej infúzie: _____ Meno pacienta: _____ Meno lekára: _____ Kontaktné údaje lekára: _____ Uistite sa, že pri návšteve zdravotníckeho pracovníka máte so sebou zoznam všetkých vašich liekov. Ak máte akékoľvek otázky k informáciám v tejto karte, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
--	---

- Celkový pocit choroby alebo malátnosti.

Ak sa u vás vyskytne niečo z uvedeného, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Musíte ich tiež informovať o vašej liečbe Blitzimou.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Blitzima 100 mg infúzny koncentrát

Blitzima 500 mg infúzny koncentrát

rituximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Blitzima a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Blitzimu
3. Ako sa Blitzimu podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Blitzimu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Blitzima a na čo sa používa

Čo je Blitzima

Blitzima obsahuje liečivo „rituximab“. Je to typ bielkoviny nazývanej „monoklonálna protilátka“. Priľne na povrch typu bielej krvinky nazývanej B-lymfocyt. Keď rituximab priľne na povrch tejto krvinky, krvinka zanikne.

Na čo sa Blitzima používa

Blitzima sa môže používať na liečbu niekoľkých odlišných ochorení u dospelých a detí. Váš lekár môže predpísať Blitzimu na liečbu:

a) non-Hodgkinovho lymfómu

Je to ochorenie lymfatického tkaniva (súčasť imunitného systému), ktoré postihuje typ bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty.

U dospelých sa Blitzima môže podávať samotná alebo s ďalšími liekmi nazývanými „chemoterapia“.

U dospelých pacientov, u ktorých je liečba účinná, Blitzima sa môže ďalej používať počas 2 rokov po skončení úvodnej liečby.

U detí a dospievajúcich sa Blitzima podáva v kombinácii s „chemoterapiou“.

b) chronickej lymfocytovej leukémie

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšia forma leukémie u dospelých. CLL postihuje hlavne lymfocyty, B-bunky, ktoré pochádzajú z kostnej drene a vyvíjajú sa v lymfatických uzlinách. Pacienti s CLL majú veľmi veľa abnormálnych lymfocytov, ktoré sa hromadia hlavne v kostnej dreni a krvi. Delenie týchto abnormálnych B-lymfocytov je príčinou príznakov, ktoré môžete pociťovať. Blitzima v kombinácii s chemoterapiou ničí tieto bunky, ktoré sa postupne odstraňujú z tela pomocou biologických procesov.

c) granulomatózy s polyangiitídou alebo mikroskopickej polyangiitídy

Blitzima sa používa na liečbu dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších s granulomatózou s polyangiitídou (predtým nazývanou Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickou polyangiitídou a podáva sa v kombinácii s kortikosteroidmi.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída sú dve formy zápalu krvných ciev,

ktoré postihujú predovšetkým pľúca a obličky, no môžu postihnúť aj iné orgány. B-lymfocyty sa podieľajú na zapríčinení týchto ochorení.

d) pemphigus vulgaris

Blitzima sa používa na liečbu pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris je autoimunitné ochorenie, ktoré spôsobuje bolestivé pľuzgiere na koži a sliznici úst, nosa, hrdla a pohlavných orgánov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Blitzimu

Nepoužívajte Blitzimu, ak:

- ste alergický na rituximab, iné bielkoviny, ktoré sú podobné rituximabu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- máte v súčasnosti závažné prebiehajúce infekčné ochorenie
- máte oslabený imunitný systém
- máte závažné zlyhanie srdca alebo závažné nekontrolované ochorenie srdca a máte granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris.

Blitzimu nesmiete dostať, ak sa vás niečo z uvedeného týka. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Blitzimu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Blitzimu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste už niekedy mali alebo môžete mať v súčasnosti infekčnú hepatitídu (zápal pečene, žltacku). Je to z dôvodu, že Blitzima môže v niektorých prípadoch spôsobiť opakované prejavy infekčnej hepatitídy B, ktorá môže byť vo veľmi zriedkavých prípadoch smrteľná. Pacientov, ktorí niekedy mali infekčnú hepatitídu B, bude ich lekár starostlivo kontrolovať kvôli prejavom tejto infekcie
- ste niekedy mali problémy so srdcom (ako napríklad anginu pectoris - bolesť na hrudníku, palpitácie - búšenie srdca alebo zlyhanie srdca) alebo problémy s dýchaním.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Blitzimu. Je možné, že bude potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby Blitzimou osobitnú starostlivosť.

Poraďte sa so svojim lekárom aj ak si myslíte, že môžete potrebovať v blízkej budúcnosti očkovanie, vrátane očkovaní, ktoré sú potrebné pri cestovaní do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podávať v rovnakom čase ako Truxima alebo mesiace po tom, čo vám podajú Truximu. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním Truximy zaočkovaný.

Ak máte granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris povedzte tiež vášmu lekárovi

- ak si myslíte, že máte infekciu, dokonca i miernu ako je prechladnutie. Bunky, ktoré sú ovplyvnené Blitzimou, pomáhajú v boji s infekciou a predtým ako vám podajú Blitzimu je nutné počkať, dokiaľ infekcia odznie. Taktiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti časté infekcie, alebo ak trpíte závažnými infekciami.

Deti a dospievajúci

Non-Hodgkinov lymfóm

Blitzima sa môže používať na liečbu detí a dospievajúcich, vo veku 6 mesiacov a starších, s non-Hodgkinovým lymfómom, konkrétne s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL z angl. diffuse large B-cell lymphoma), Burkittovým lymfómom (BL)/Burkittovou leukémiou (akútnou leukémiou zo zrelých B-buniek) (BAL) alebo s atypickým Burkittovým lymfómom (BLL z angl. Burkitt-like lymphoma).

Granulomatóza s polyangiitídou alebo mikroskopická polyangiitída

Blitzima sa môže používať na liečbu detí a dospievajúcich, vo veku 2 rokov a starších, s granulomatózou s polyangiitídou (predtým nazývanou Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickou polyangiitídou. Nie je veľa informácií o použití Blitzimy u detí a dospievajúcich s inými ochoreniami.

Predtým ako vám alebo vášmu dieťaťu začnú podávať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa máte menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Blitzima

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a liekov rastlinného pôvodu. Je to z dôvodu, že Blitzima môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky. Takisto niektoré ďalšie lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Blitzima.

Vášho lekára informujte najmä v prípade:

- ak užívate lieky proti vysokému krvnému tlaku. Možno vás lekár požiada, aby ste takéto ďalšie lieky neužívali 12 hodín predtým, ako vám podajú Blitzimu. Je to z dôvodu, že u niektorých ľudí dochádza počas podávania Blitzimy k poklesu krvného tlaku.
- ak ste niekedy užívali lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém - ako napríklad chemoterapiu alebo imunosupresívne lieky (lieky potláčajúce imunitný systém).

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Blitzimu.

Tehotenstvo a dojčenie

Musíte informovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru o tom, že ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Je to z dôvodu, že Blitzima môže prechádzať placentou a môže poškodiť vaše dieťa.

Ak ste žena v plodnom veku, vy a váš partner musíte počas liečby Blitzimou používať účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu). Musíte tak robiť aj počas 12 mesiacov po podaní vašej poslednej dávky Blitzimy.

Blitzima prechádza do materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Vzhľadom na to, že dlhodobé účinky u dojčiat nie sú známe, z preventívnych dôvodov sa dojčenie neodporúča počas liečby Blitzima a počas 6 mesiacov po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či Blitzima ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

Blitzima obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 7 mg polysorbátu 80 (E433) v 10 ml injekčnej liekovke a 35 mg polysorbátu 80 (E433) v 50 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,7 mg/ml (pre 10 ml injekčnú liekovku) alebo 3,5 mg/ml (pre 50 ml injekčnú liekovku). Polysorbáty môže spôsobiť alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Blitzima obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 52,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 10 ml injekčnej liekovke a 263,2 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 50 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 2,6 % (pre 10 mg injekčnú liekovku) a 13,2 % (pre 50 ml injekčnú liekovku) odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Blitzimu

Ako sa tento liek podáva

Blitzimu vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s touto liečbou. Počas toho, ako vám bude tento liek podávaný, vás budú starostlivo sledovať. Je to pre prípad, že by sa u vás vyskytli nejaké vedľajšie účinky.

Blitzimu vám vždy podajú infúziou (vnútrožilovou infúziou).

Lieky podané pred každým podaním Blitzimy

Predtým ako vám podajú Blitzimu, vám budú podané iné lieky (premedikácia) na zabránenie alebo zníženie výskytu možných vedľajších účinkov.

Aké množstvo lieku vám podajú a ako často vám ho podajú

a) Ak sa liečite na non-Hodgkinov lymfóm

- *Ak dostávate samotnú Blitzimu*
Blitzimu vám podajú raz týždenne počas 4 týždňov. Opakované cykly liečby Blitzimou sú možné.
- *Ak dostávate Blitzimu s chemoterapiou*
Blitzimu vám podajú v ten istý deň ako vašu chemoterapiu. Zvyčajne sa podáva raz za 3 týždne, celkovo 8-krát.
- *Ak budete na liečbu dobre reagovať, môžu vám Blitzimu podávať raz za 2 alebo 3 mesiace počas dvoch rokov. Váš lekár to môže zmeniť v závislosti od toho, ako budete reagovať na liek.*
- *Ak máte menej ako 18 rokov, Blitzimu vám budú podávať s chemoterapiou. Blitzimu dostanete najviac 6-krát počas 3,5- až 5,5-mesačného obdobia.*

b) Ak sa liečite na chronickú lymfocytovú leukémiu

Keď sa liečite Blitzimou v kombinácii s chemoterapiou, Blitzimu vám budú podávať každých 28 dní, až kým nedostanete 6 dávok. Chemoterapia sa má podať až po infúzii Blitzimy. Váš lekár rozhodne, či máte súčasne dostávať aj inú liečbu.

c) Ak sa liečite na granulomatózu s polyangiitídou alebo mikroskopickú polyangiitídu

Pri liečbe Blitzimou sa používajú štyri samostatné infúzie, ktoré sa podávajú v týždenných intervaloch. Kortikosteroidy sa zvyčajne podávajú injekciou pred začatím liečby Blitzimou. Kortikosteroidy, ktoré sa podávajú cez ústa, vám môže váš lekár predpísať kedykoľvek na liečbu vášho ochorenia. Ak máte 18 rokov a viac a dobre reagujete na liečbu, môže vám byť podaná Blitzima ako udržiavacia liečba. Liečba sa bude podávať vo forme 2 samostatných infúzií, ktoré sa podávajú oddelene s odstupom 2 týždňov, za ktorými nasleduje 1 infúzia každých 6 mesiacov počas najmenej 2 rokov. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vás bude liečiť Blitzimou dlhšie (až do 5 rokov) v závislosti od toho, ako reagujete na liek.

d) Ak sa liečite na pemphigus vulgaris

Každý cyklus liečby sa skladá z dvoch samostatných infúzií, ktoré sa podajú s odstupom 2 týždňov. Ak budete na liečbu dobre reagovať, môžu vám Blitzimu podávať ako udržiavaciu liečbu. V takomto prípade vám Blitzimu podajú 1 rok a 18 mesiacov po úvodnej liečbe a potom raz za 6 mesiacov ak to bude potrebné alebo to váš lekár môže zmeniť v závislosti od toho, ako dobre budete reagovať na tento liek.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná, ale niektoré môžu byť závažné a vyžadovať liečbu. Zriedkavo, niektoré z týchto reakcií boli smrteľné.

Reakcie na infúziu

Počas prvých 24 hodín po infúzii sa u vás môže objaviť horúčka, zimnica a triaška. Menej často sa môže u niektorých pacientov vyskytovať bolesť v mieste podania infúzie, pľuzgiere na koži, svrbenie, nevoľnosť (nauzea), únava, bolesť hlavy, ťažkosti s dýchaním, zvýšený krvný tlak, sipot, nepríjemné pocity v krku, opuch jazyka alebo hrdla, svrbenie nosa alebo nachladnutie, vracanie, sčervenanie pokožky alebo búšenie srdca, srdcový infarkt alebo nízky počet krvných doštičiek. Ak máte ochorenie srdca alebo angínu, tieto reakcie sa môžu zhoršiť. **Povedzte ihneď osobe, ktorá podáva infúziu**, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa objaví ktorýkoľvek z týchto symptómov, pretože môže byť potrebné spomaliť infúziu alebo ju ukončiť. Môžete potrebovať ďalšiu liečbu antihistaminikom (liekom na liečbu alergie) alebo paracetamolom. V infúzii možno pokračovať, keď tieto symptómy prejdú alebo sa zlepšia. Výskyt týchto reakcií je menej pravdepodobný po druhej infúzii. Váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu Blitzimou ukončí, ak sú tieto reakcie závažné.

Infekcie

Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú prejavy infekcie zahŕňajúce:

- horúčku, kašeľ, bolesť v hrdle, pálivú bolesť pri močení alebo pocit slabosti alebo celkovej choroby,
- výpadok pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá vedie k úmrtiu (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML),
- horúčku, bolesť hlavy a stuhnutú šiju, problémy s koordináciou (ataxiu), zmenu osobnosti, halucinácie, zmenené vedomie, kŕče alebo kómu - môžu byť spôsobené závažnou infekciou mozgu (enterovírusová meningoencefalitída), ktorá môže viesť k úmrtiu.

Počas liečby Blitzimou môžete byť náchylnejší na infekcie. Takýmito infekciami sú často nádchy, ale vyskytli sa aj prípady zápalu pľúc, infekcie močových ciest a závažné vírusové infekcie. Tieto infekcie sú uvedené ďalej pod „Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú“.

Ak ste liečený na granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris, nájdete tieto informácie tiež v Karte pre pacienta, ktorú vám dá lekár. Je dôležité, aby ste si ponechali túto kartu a ukázali ju vášmu partnerovi alebo opatrovníkovi.

Kožné reakcie

Veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť závažné kožné ochorenia s pľuzgiermi, ktoré môžu ohrozovať život. Začervenanie, často spojené s pľuzgiermi, ktoré môže byť na koži alebo slizniciach, napríklad v ústach, na pohlavných orgánoch alebo očných viečkach, môže byť sprevádzané horúčkou. **Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov.**

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

- a) **Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite na non-Hodgkinov lymfóm alebo na chronickú lymfocytovú leukémiu**

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bakteriálne alebo vírusové infekcie, zápal priedušiek (bronchitída),
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou, alebo bez horúčky alebo nízky počet krvných buniek nazývaných „krvné doštičky”,
- napínanie na vracanie (nauzea),
- vypadávanie vlasov na ohraničených plochách, triaška, bolesť hlavy,
- znížená imunita - kvôli nižším hladinám protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ (IgG) v krvi, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie krvi (sepsa - otrava krvi), zápal pľúc, pásový opar, prechladnutie, infekcie priedušiek, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, zápal prínosových dutín, hepatitída B,
- nízky počet červených krviniek (anémia), nízky počet všetkých krvných buniek,

- alergické reakcie (precitlivenosť),
- vysoká hladina cukru v krvi, úbytok telesnej hmotnosti, opuch tváre a tela, vysoké hladiny enzýmu „laktátdehydrogenáza (LDH)“ v krvi, nízke hladiny vápnika v krvi,
- nezvyčajné pocity na koži - napríklad znížená citlivosť, štipanie, pichanie, pálenie, pocit, že vám niečo lezie po koži, znížená citlivosť na dotyk,
- nepokoj, problémy so zaspávaním,
- silné sčervenanie tváre a iných miest kože ako dôsledok rozšírenia krvných ciev,
- závraty alebo úzkosť,
- zvýšená tvorba slz, problémy so slznými kanálkami, zápal očnej spojovky (konjunktivitída),
- zvonenie v ušiach, bolesť ucha,
- problémy so srdcom - napríklad srdcový záchvat a nepravidelný alebo zvýšený srdcový tep,
- vysoký alebo nízky krvný tlak (nízky krvný tlak najmä pri postavení sa),
- zúženie svalov dýchacích ciest, ktoré spôsobuje pískavé dýchanie (bronchospazmus), zápal, podráždenie v pľúcach, v hrdle alebo v prínosových dutinách, namáhavé dýchanie, vodnatý výtok z nosa,
- vracanie, hnačka, bolesť brucha, podráždenie alebo vriedky v hrdle a v ústach, problémy s prehĺtaním, zápcha, porucha trávenia,
- poruchy príjmu potravy, nedostatočný príjem potravy, ktorý vedie k úbytku telesnej hmotnosti,
- žihľavka, zvýšené potenie, nočné potenie,
- problémy so svalmi - napríklad stuhnuté svaly, bolesť kĺbov alebo svalov, bolesť chrbta a šije,
- bolesť v oblasti nádoru,
- celkový pocit nepohody alebo znepokojenia alebo únavy, triaška, príznaky chrípky,
- zlyhanie viacerých telesných orgánov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- problémy so zrážaním krvi, znížená tvorba červených krviniek a zvýšený rozklad červených krviniek (aplastická hemolytická anémia), opuchnuté alebo zväčšené lymfatické uzliny,
- pokles nálady a strata záujmu alebo radosti z obvyklých činností, nervozita,
- problémy s chuťou - napríklad zmena vo vnímaní chutí,
- problémy so srdcom - napríklad spomalenie srdcového tepu alebo bolesť na hrudi (angína),
- astma, nedostatočné okysličenie orgánov tela,
- opuch brucha.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- krátkodobé zvýšenie množstva niektorých typov protilátok v krvi (nazývaných imunoglobulíny - IgM), chemické poruchy v krvi spôsobené rozpadom odumretých rakovinových buniek,
- poškodenie nervov v rukách a nohách, ochrnutá tvár,
- zlyhanie srdca,
- zápal krvných ciev vrátane tých, ktoré vedú ku kožným príznakom,
- zlyhanie dýchania,
- poškodenie črevnej steny (prederavenie),
- závažné problémy s kožou, ktoré spôsobujú pľuzgiere, ktoré môže ohrozovať život. Začervenanie, často spojené s pľuzgiermi, ktoré môže byť na koži alebo slizniciach, napríklad v ústach, na pohlavných orgánoch alebo očných viečkach, niekedy môže byť sprevádzané horúčkou,
- zlyhanie obličiek,
- závažná strata zraku.

Neznáme vedľajšie účinky (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zníženie počtu bielych krviniek, ku ktorému nedôjde ihneď,

- znížený počet krvných doštičiek bezprostredne po infúzii - tento stav možno zvrátiť, ale v zriedkavých prípadoch môže byť smrteľný,
- strata sluchu, strata iných zmyslov,
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída).

Deti a dospievajúci s non-Hodgkinovým lymfómom

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich s non-Hodgkinovým lymfómom boli vo všeobecnosti podobné vedľajším účinkom u dospelých s non-Hodgkinovým lymfómom alebo s chronickou lymfocytovou leukémiou. Najčastejšie zaznamenanými vedľajšími účinkami boli horúčka spojená s nízkou hladinou typu bielych krviniek (neutrofilov), zápal alebo bolestivé ranky na sliznici ústnej dutiny a alergické reakcie (precitlivenosť).

b) Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite na granulomatózu s polyangiitídou alebo mikroskopickú polyangiitídu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie ako sú infekcie hrudníka, infekcie močových ciest (bolesť pri močení), prechladnutie a herpetické infekcie,
- alergické reakcie, ktoré sa s najvyššou pravdepodobnosťou vyskytujú počas infúzie, ale môžu sa vyskytnúť až do 24 hodín po infúzii,
- hnačka,
- kašeľ alebo dýchavičnosť,
- krvácanie z nosa,
- zvýšenie krvného tlaku,
- bolesť kĺbov alebo chrbta,
- svalové zášklby alebo chvenie,
- pocit závratu,
- triaška (chvenie, často rúk),
- ťažkosti so zaspávaním (insomnia),
- opuch rúk alebo členkov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- porucha trávenia,
- zápcha,
- kožné vyrážky, vrátane akné alebo fľakov,
- návaly alebo sčervenanie kože,
- horúčka,
- upchaný alebo tečúci nos,
- stuhnuté alebo bolestivé svaly,
- bolesť svalov alebo bolesť rúk alebo chodidiel,
- nízky počet červených krviniek (anémia),
- nízky počet krvných doštičiek v krvi,
- zvýšenie množstva draslíka v krvi,
- zmeny v rytme srdca alebo rýchlejší tlkot srdca ako normálne.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- závažné kožné ochorenie s pľuzgiermi, ktoré môže ohrozovať život. Začervenanie, často spojené s pľuzgiermi, ktoré môže byť na koži alebo slizniciach, napríklad v ústach, na pohlavných orgánoch alebo očných viečkach, môže byť sprevádzané horúčkou.
- opakovaný výskyt predchádzajúcej infekcie hepatitídy B

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída)

Deti a dospievajúci s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou boli vo všeobecnosti podobného typu ako vedľajšie účinky u dospelých s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou. Najčastejšie zaznamenanými vedľajšími účinkami boli infekcie, alergické reakcie a pocit na vracanie (nauzea).

c) Ak sa liečite na pemphigus vulgaris

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- alergické reakcie, ktoré sa s najvyššou pravdepodobnosťou vyskytujú počas infúzie, ale môžu sa vyskytnúť až do 24 hodín po infúzii,
- bolesť hlavy,
- infekcie, ako napríklad infekcie hrudníka,
- dlhodobá depresia,
- vypadávanie vlasov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, ako napríklad bežné prechladnutie, infekcie zapríčinené herpetickými vírusmi, infekcia oka, kvasinková infekcia v ústach a infekcie močových ciest (bolesť pri močení),
- poruchy nálady, ako napríklad podráždenosť a depresia,
- poruchy kože, ako napríklad svrbenie, žihľavka a nezhubné hrčky,
- pocit únavy alebo závratu,
- horúčka,
- bolesť kĺbov alebo chrčta,
- bolesť brucha,
- bolesť svalov,
- rýchlejší tlkot srdca ako normálne.

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie,
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída).

Blitzima môže tiež zapríčiniť zmeny v laboratórnych testoch, ktoré vykonáva váš lekár.

Ak dostávate Blitzimu s inými liekmi, niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, môžu byť spôsobené týmito liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Blitzimu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávajte v injekčnej liekovke na ochranu pred svetlom.

Tento liek sa môže tiež uchovávať v pôvodnej škatuli mimo chladničky, do maximálne 30 °C počas 10 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. V takomto prípade už viac neskladujte liek v

chladničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Blitzima obsahuje

- Účinná zložka Blitzimy sa nazýva rituximab.
10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu (10 mg/ml).
50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu (10 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, dihydrát trinátriumcitrátu, polysorbát 80 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Blitzima obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Blitzima a obsah balenia

Blitzima je číry, bezfarebný roztok, ktorý sa dodáva vo forme infúzneho koncentrátu.

10 ml injekčná liekovka - balenie s 2 injekčnými liekovkami.

50 ml injekčná liekovka - balenie s 1 injekčnou liekovkou alebo 2 (2 x 1) injekčné liekovky (viacnásobné balenie).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapešť

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

Výrobca

Nuvisan GmbH

Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld

89231 Neu-Ulm, Bavaria

Nemecko

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles, 06410, Biot,

Francúzsko

KYMOS S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès

08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Španielsko

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.