

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ritemvia 100 mg infúzny koncentrát

Ritemvia 500 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ritemvia 100 mg infúzny koncentrát

Každý mL roztoku obsahuje 10 mg rituximabu.

Každá 10 mL injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu.

Ritemvia 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 chiméerna 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 čisti sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Ritemvia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov v nasledujúcich indikáciách:

Non-Hodgkinov lymfóm (NHL)

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

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

Monoterapia Ritemviou 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.

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

Ritemvia v kombinácii s chemoterapiou je indikovaná na liečbu pediatrických pacientov (vo veku ≥ 6 mesiacov až < 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.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

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

Ritemvia, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaná na indukciu remisie u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov) so závažnou aktívnou GPA (Wegenerova) a MPA.

Pemphigus vulgaris

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ritemvia 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

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

U dospelých pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom sa má zväžiť premedikácia glukokortikoidmi, ak sa Ritemvia 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 Ritemvie. Okrem toho sa má podať prednizón podľa tabuľky 1.

U pacientov s GPA alebo MPA, alebo s pemphigus vulgaris, má byť 30 minút každou pred infúziou Ritemvie 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 Ritemvie 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 Ritemvie). 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 Ritemviou 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 Ritemviou, ak je to vhodné podľa lokálnych odporúčaní pre klinickú prax.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa má pred prvou i.v. infúziou Ritemvie i.v. 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 Ritemvie je možné i.v. podávanie metylprednizolónu v dávke 30 mg/kg/deň počas najviac ďalších troch dní.

Po ukončení i.v. podávania metylprednizolónu sa má 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).

U pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa odporúča profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PJP) počas a po liečbe Ritemviou, ak je to vhodné.

Dávkovanie

Non-Hodgkinov lymfóm

Folikulový non-Hodgkinov lymfóm

Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka Ritemvie 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, Ritemvia sa má podávať 1. deň každého chemoterapeutického cyklu po intravenóznom podaní glukokortikoidných komponentov chemoterapie.

Udržiavacia liečba

- Doteraz neliečený folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka Ritemvie, 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

Odporúčaná dávka Ritemvie, 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

Odporúčaná dávka pri monoterapii Ritemviou, 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 Ritemviou v monoterapii pacientov, ktorí odpovedali na predošlú liečbu relapsujúceho/refraktérneho folikulového lymfómu Ritemviou v monoterapii, odporúčaná 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

Ritemvia sa má používať v kombinácii s CHOP chemoterapiou. Odporúčaná 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 Ritemvie v kombinácii s inými typmi chemoterapie pri difúznom B-veľkobunkovom non-Hodgkinovom lymfóme nebola

stanovená.

Úprava dávky počas liečby

Neodporúča sa zníženie dávky Ritemvie. Ak sa Ritemvia podáva v kombinácii s chemoterapiou, má sa redukovať dávka chemoterapeutík štandardným spôsobom.

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

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

Indukcia remisie u dospelých

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

Udržiavacia liečba u dospelých

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

Po indukciu remisie s inou štandardnou liečbou imunosupresívami, sa udržiavacia liečba Ritemviou má začať počas 4-týždňového obdobia, ktoré nasleduje po remisi ochorenia. Ritemvia sa má podávať vo forme dvoch 500 mg i.v. infúzií oddelených dvoma týždňami, po ktorých nasleduje 500 mg i.v. infúzia každých 6 mesiacov. Pacienti majú dostávať Ritemviou 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 Ritemviou, a to až do 5 rokov.

Pemphigus vulgaris

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

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

Udržiavacia liečba

Intravenózne infúzie 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 i.v. 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

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku > 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Non-Hodgkinov lymfóm

U pediatrických pacientov vo veku od ≥ 6 mesiacov do < 18 rokov s doteraz neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu sa má Ritemvia používať v kombinácii

so systémovou chemoterapiou podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) (pozri tabuľky 1 a 2). Odporúčané dávkovanie Ritemvie je 375 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA) podávaných i.v. infúziou. Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky Ritemvie iné ako úpravy dávky podľa BSA.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Ritemviou pediatrických pacientov vo veku ≥ 6 mesiacov až < 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.

Ritemvia 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 Ritemvie u pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom

Cyklus	Deň liečby	Podrobnosti týkajúce sa podávania
Predfáza (COP)	Ritemvia sa nepodáva	-
1. cyklus indukčnej liečby (COPDAM1)	-2. deň (zodpovedajúci 6. dňu predfázy) 1. infúzia Ritemvie	Počas 1. cyklu indukčnej liečby sa prednizón podáva ako súčasť chemoterapeutického režimu a má sa podať pred Ritemviou.
	1. deň 2. infúzia Ritemvie	Ritemvia sa podá po 48 hodinách od prvej infúzie Ritemvie.
2. cyklus indukčnej liečby (COPDAM2)	-2. deň 3. infúzia Ritemvie	Počas 2. cyklu indukčnej liečby sa prednizón nepodáva v čase podania Ritemvie.
	1. deň 4. infúzia Ritemvie	Ritemvia sa podá po 48 hodinách od tretej infúzie Ritemvie.
1. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 5. infúzia Ritemvie	Prednizón sa nepodáva v čase podania Ritemvie.
2. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 6. infúzia Ritemvie	Prednizón sa nepodáva v čase podania Ritemvie.
1. cyklus udržiavacej liečby (M1)	25. až 28. deň 2. cyklu konsolidačnej liečby (CYVE) Ritemvia 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) Ritemvia 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 Ritemviou

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 Skupina C3: B-AL s nálezom blastov v CSF; Štádium IV s nálezom 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)
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 Ritemvie 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 i.v. infúzia raz týždenne počas 4 týždňov.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Ritemviou u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov) neboli stanovené pre indikácie iné ako závažná aktívna GPA alebo MPA.

Ritemvia 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).

Spôsob podávania

Pripravený roztok Ritemvie 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 zväžiť 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.

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

Všetky indikácie

Nasledujúce dávky Ritemvie 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.

Pediatrickí pacienti – non-Hodgkinov lymfóm

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 Ritemvie 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.

4.3 Kontraindikácie

Kontraindikácie pri použití pri non-Hodgkinovom lymfóme a pri chronickej lymfocytovej leukémii

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.

Kontraindikácie pri použití pri reumatoidnej artritíde, granulomatóze s polyangiitídou, mikroskopickej polyangiitíde a pri pemphigus vulgaris

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 (pozri časť 4.4 poruchy srdca a srdcovej činnosti).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

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 PML.

Po použití rituximabu boli hlásené veľmi zriedkavé prípady fatálnej PML. 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 nevylúči. 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.

Lekár si musí obzvlášť všimnúť príznaky svedčiace pre PML, ktoré si pacient nemusí uvedomovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychiatrické príznaky). Pacientovi sa má odporučiť, aby o liečbe informoval svojho partnera alebo osoby, ktoré sa o neho starajú, pretože tí si môžu všimnúť príznaky, ktoré pacient sám nezaznamená.

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.

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 precitlivivosti.

Tento súbor reakcií, ktorý zahŕňa syndróm uvoľnenia cytokínov, syndróm rozpadu nádoru a anafylaktické reakcie a reakcie z precitlivivosti, 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 opatnosťou. 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 fyziologického roztoku 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.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov, ktorí sa liečili rituximabom, 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.

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.

Infekcie

Počas liečby rituximabom sa môžu vyskytnúť závažné infekčné ochorenia, vrátane ochorení, ktoré vedú k úmrtiu (pozri časť 4.8). Rituximab sa nemá podávať pacientom s aktívnym závažným infekčným ochorením (napr. tuberkulóza, sepsa a oportúnne infekcie, pozri časť 4.3).

Lekári majú byť zvlášť opatrní keď zvažujú podanie rituximabu pacientom s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo u pacientov s predispozíciou k závažným infekciám (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených rituximabom boli hlásené prípady reaktivácie hepatitídy B vrátane fulminantnej hepatitídy končiacej úmrtím. Väčšina týchto pacientov bola tiež vystavená cytotoxikkej chemoterapii. Obmedzené množstvo informácií z jednej štúdie u pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL naznačuje, že liečba rituximabom môže tiež zhoršiť primárnu infekciu hepatitídou B. Pred začiatkom

liečby rituximabom sa má u všetkých pacientov urobiť skrining na vírus hepatitídy B (HBV). Skrining má minimálne zahŕňať 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 rituximabom. 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.

Počas postmarketingového používania rituximabu na liečbu NHL a CLL (pozri časť 4.8) boli hlásené veľmi zriedkavé prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Väčšina pacientov dostávala rituximab v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek.

Imunizácie

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe rituximabom nie je preskúmaná u CLL 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 KLT (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.

Kožné reakcie

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

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), mikroskopická polyangiitída (MPA) a pemfigus 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 s fatálnymi 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 fyziologického roztoku 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 skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8).

Poruchy srdca

U pacientov liečených rituximabom sa vyskytla angina pectoris, srdcové arytmie ako je atriálny flutter a fibrilácia, srdcové zlyhanie a/alebo infarkt myokardu. Preto sa majú pacienti s ochorením srdca v anamnéze dôkladne sledovať (pozri Reakcie súvisiace s infúziou vyššie).

Infekcie

Na základe mechanizmu účinku rituximabu a vedomosti, že B-bunky zohrávajú dôležitú úlohu v udržiavaní normálnej imunitnej odpovede, existuje zvýšené riziko infekcie u pacientov po terapii rituximabom (pozri časť 5.1). Počas liečby rituximabom 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 s vážne oslabeným imunitným systémom (napr. ak hladiny CD4 alebo CD8 sú veľmi nízke). Lekári majú postupovať opatrne, ak uvažujú nad použitím rituximabu u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií, alebo so základnými stavmi, ktoré môžu ďalej predisponovať pacientov na rozvoj závažnej infekcie napr. hypogamaglobulinémie (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby rituximabom sa odporúča stanoviť hladiny imunoglobulínov.

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

Veľmi zriedkavé prípady fatálnej progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) sa hlásili po používaní rituximabu pri liečbe reumatoidnej artritídy a autoimunitných ochorení vrátane systémového lupus erythematosus (SLE) a vaskulitídy.

Infekcie hepatitídy B

Prípady reaktivácie hepatitídy B, vrátane prípadov s fatálnym následkom, sa zaznamenali u pacientov s reumatoidnou artritídou, GPA a MPA liečených rituximabom.

Pred začiatkom liečby rituximabom sa má u všetkých pacientov urobiť skríning na vírus hepatitídy B (HBV). Skríning má minimálne zahŕňať 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 rituximabom. Liečba pacientov so sérologickou pozitívitou 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.

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).

Kožné reakcie

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

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 podajú biologické látky a/alebo DMARD po liečbe rituximabom.

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvyšovať riziko malignity. Na základe obmedzených skúseností s rituximabom u pacientov s reumatoidnou artritídou (pozri časť 4.8) sa nezdá, že by súčasné údaje naznačovali nejaké zvýšené riziko malignity. V súčasnosti sa však nedá vylúčiť možnosť rizika vzniku solídnych nádorov.

Pomocné látky

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 zrejmy 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 precitlivivosti, 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 depleciou 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 deplecia 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

Nie je známe, či sa rituximab vylučuje do ľudského mlieka. Avšak vzhľadom na prechod materského IgG do ľudského mlieka a pretože rituximab sa detegoval v mlieku dojčiacich opíc, matky nemajú dojčiť počas liečby rituximabom a počas 12 mesiacov po skončení 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 (adverse drug reactions, ADR) 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 ADRs vrátane reaktivácie hepatitídy B a PML (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencie ADRs, 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.

ADRs, zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemohla byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“.

Tabuľka 3 ADRs 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 , pneumocysti s jirovecii	PML	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, +febrilná neutropénia, +trombocytopénia	anémia, +pancytopenia, +granulocytopenia	poruchy koagulácie, aplastická anémia, hemolytická anémia, lymfadenopatia		prechodné zvýšenie IgM hladín v sére ³	neskorá neutropénia ³ ,
Poruchy imunitného systému	reakcie súvisiace s podávaním infúzie ⁴ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxia	syndróm rozpadu tumoru, syndróm uvoľnenia cytokínov ⁴ , sérová choroba	akútna reverzibilná trombocytopénia a súvisiaca s podávaním infúzie ⁴
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 tvárového nervu ⁵	kraniálna neuropatia, strata iných zmyslov ⁵
Poruchy oka		porucha slzenia, zápal spojoviek			závažná strata zraku ⁵	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolesť ucha				strata sluchu ⁵
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		+infarkt myokardu ⁴ , +arytmia, +fibrilácia predsiení, tachykardia, +porucha srdca	+zlyhanie ľavej komory, +supraventrikulárna tachykardia, +ventrikulárna tachykardia, +angína, +ischémia myokardu, bradykardia	závažné srdcové poruchy ⁴ a ⁶	zlyhanie srdca ⁴ a ⁶	
Poruchy ciev		hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hypotenzia			vaskulitída (prevažne kožná), leukocytoklastická vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		broncho- spazmus ⁴ , respiračné ochorenie, bolesť na hrudníku, dyspnoe, zväčšujúci sa kašeľ, rinitída	astma, bronchiolitis obliterans, porucha pľúc, hypoxia	intersticiálna a pľúcna choroba ⁷	zlyhanie dýchania ⁴	pľúcne infiltráty,

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, bolesť brucha, dysfágia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, dráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		gastrointestinálna a perforácia ⁷	
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) ⁷	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť šije, bolesť				
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhanie obličiek ⁴	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, triaška, asténia, bolesť hlavy	bolesť v oblasti tumoru, nával horúčavy, nevoľnosť, syndróm prechladnutia, ⁺ únava, ⁺ trasenie, ⁺ multi-organové zlyhanie ⁴	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 Pozri tiež nižšie časť nežiaduce hematologické reakcie.

⁴ Pozri tiež nižšie časť reakcie súvisiace s podávaním infúzie. Zriedkavo hlásené smrteľné prípady.

⁵ Prejavy a symptómy kraniálnej neuropatie. Vyskytovala sa rôzne až do niekoľkých mesiacov po ukončení liečby rituximabom.

⁶ Pozorované predovšetkým u pacientov s predchádzajúcimi srdcovými ťažkosťami a/alebo kardiotoxickou chemoterapiou a boli zväčša spojené s reakciami súvisiacimi s infúziou.

⁷ Vráťane prípadov úmrtia.

Nasledujúce výrazy boli hlásené ako nežiaduce udalosti 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, dyspepsiou, 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 predsiení, 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 predsiení), 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)) a vírusom hepatitídy C. Z klinických skúšaní boli hlásené aj prípady fatálnej PML, ktoré nastali po progresii ochorenia a opakovanej liečbe. Boli hlásené prípady reaktívácie 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 trombocytopenia 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 trombocytopenie 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), pancytopenia (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 incidencia 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 štúdii prvej línie (4% R-FC, 3% FC), aj v štúdii s relapsujúcou/refraktérnou CLL (4% R-FC, 4% FC).

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, niektoré boli fatálne.

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 štúdii prvej línie (4% R-FC, 4% FC), aj v štúdii s relapsujúcou/refraktérnou CLL (3% R-FC, 3% FC).

Boli nahlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)/syndrómu reverzibilnej 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 s fatálnym koncom boli hlásené veľmi zriedkavo.

Subpopulácie pacientov – rituximab v monoterapii

Staršie osoby (≥ 65 rokov):

Výskyt ADR všetkých stupňov a ADR stupňa 3/4 u starších pacientov bol podobný v porovnaní s mladšími pacientmi (< 65 rokov).

Pacienti s rozsiahlym ochorením

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

Opakovaná liečba

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

Subpopulácie pacientov – rituximab v kombinovanej liečbe

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

Výskyt nežiaducich udalostí krvného a lymfatického systému stupňa 3/4 bol vyšší u starších pacientov v porovnaní s mladšími (< 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 ≥ 6 mesiacov až < 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 i.v. 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 ≥ 6 mesiacov až < 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 3100 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 $< 1/100$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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
Infekcie a nákazy	infekcia horného dýchacieho traktu, infekcie močových ciest	bronchitída, sinusitída, gastroenteritída, tinea pedis			PML, reaktivácia hepatitídy B
Poruchy krvi a lymfatického systému		neutropénia ¹		neutropénia s neskorým nástupom ²	reakcia podobná sérovej chorobe
Poruchy imunitného systému	³ reakcie súvisiace s		³ reakcie súvisiace s		

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	podaním infúzie (hypertenzia, nauzea, vyrážka, pyrexia, pruritus, urtikária, dráždenie v hrdle, návaly tepla, hypotenzia, rinitída, zimnica, tachykardia, únava, orofaryngálna bolesť, periférny edém, erytém)		podaním infúzie (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, gastroezofagálny reflux, ulcerácia úst, bolesť v hornej oblasti brucha			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia			toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia/muskuloskeletálna bolesť, osteoartritída, bursitída			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgM ⁴	znížené hladiny IgG ⁴			

¹ Frekvencia výskytu získaná z laboratórných hodnôt ako súčasť bežného laboratórneho sledovania v klinických skúšaníach

² Frekvencia výskytu získaná v postmarketingovom sledovaní.

³ 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.

⁴ Zahŕňajúc pozorovania získané počas bežného laboratórneho sledovania.

⁵ Zahŕňajúc fatálne prípady.

Ďalšie liečebné cykly

Ďalšie liečebné cykly sú spojené s podobným profilom ADR, aký sa pozoroval po prvom podaní. Výskyt všetkých ADR 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 ADR 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 skúšaní sa vyskytla závažná IRR u menej než 1 % pacientov (pomer 17/3 189). V klinických skúšaní 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 s fatálnymi 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 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.

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 s fatálnymi infekciami.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré s fatálnym 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 deplecie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

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

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).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

ADRs uvedené v tabuľke 5 boli všetky nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 5\%$ v skupine s rituximabom a vo vyššej frekvencii ako v porovnávacej skupine.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ dospelých pacientov dostávajúcich rituximab v GPA/MPA štúdii 1 a s vyššou frekvenciou ako porovnávacia skupina po 6 mesiacoch

Telový systém Nežiaduca udalosť	Rituximab (n = 99)
Infekcie a nákazy	
Infekcia močových ciest	7 %
Bronchitída	5 %
Herpes zoster	5 %
Nazofaryngitída	5 %
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Trombocytopénia	7 %
Poruchy imunitného systému	
Syndróm uvoľnenia cytokínov	5 %
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hyperkaliémia	5 %
Psychické poruchy	
Insomnia	14 %
Poruchy nervového systému	
Závrat	10 %
Tremor	10 %
Poruchy ciev	
Hypertenzia	12 %
Návaly	5 %

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	12 %
Dyspnoe	11 %
Epistaxa	11 %
Kongescia nosa	6 %
Poruchy gastrointestinálneho systému	
Hnačka	18 %
Dyspepsia	6 %
Zápcha	5 %
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Akné	7 %
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Svalové spazmy	18 %
Artralgia	15 %
Bolesť chrbta	10 %
Svalová slabosť	5 %
Bolesť svalov a kostí	5 %
Bolesť v končatinách	5 %
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Periférny edém	16 %
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Znížený hemoglobín	6 %

Udržiavacia liečba u dospelých (GPA/MPA štúdia 2)

V GPA/MPA štúdiu 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 ≥ 5 % dospelých pacientov dostávajúcich rituximab v GPA/MPA štúdiu 2 a s vyššou frekvenciou ako porovnávacía skupina

Trieda orgánových systémov MedDRA Nežiaduca reakcia	Rituximab (n=57)
Infekcie a nákazy	
Bronchitída	14%
Rinitída	5%
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Pyrexia	9%
Ochorenie podobné chrípke	5%
Periférny edém	5%
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Hnačka	7%
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Dyspnoe	9%
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Reakcie súvisiace s infúziou ¹	12%
¹ 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 fatálne nežiaduce udalosti.

Najčastejšie hlásené udalosti, ktoré sa považujú za ADRs, 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). Povoľená bola súbežná liečba inými imunosupresívami (pozri časť 5.1).

Za ADR 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 (štúdia 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 incidencia a závažnosť týchto udalostí.

V GPA/MPA štúdií 2 (štúdia 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.

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 s fatálnymi 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). Tria 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 deplecie 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 azatioprinom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Skúsenosti pri pemphigus vulgaris

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 i.v. infúziu v 1. deň štúdie a druhú 1 000 mg i.v. infúziu v 15. deň štúdie. Intravenózna infúzia 500 mg udržiavacej dávky bola podaná v 12. a 18. mesiaci. Pacienti mohli dostať 1 000 mg i.v. 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 i.v. infúzia v 1. deň štúdie a druhá 1 000 mg i.v. 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

Nežiaduce reakcie z PV štúdií 1 a 2 sú uvedené v tabuľke 7. V PV štúdií 1 boli ADRs 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 ADR v PV štúdií 1. V PV štúdií 2 boli ADRs 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)

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Infekcia herpetickým vírusom Pásový opar Opar v oblasti úst Konjunktivitída Nazofaryngitída Orálna kandidóza Infekcia močových ciest
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 chrbta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Asténia Pyrexia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou*	
*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.

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 i.v. 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 fatálne respiračné zlyhanie pri dávke 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC02.

Ritemvia 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 zreloch 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 Fcy 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.

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.

Klinické skúsenosti 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 autológnu 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, počiatková 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 intravenózne 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 intravenózne 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 intravenózne infúzii raz týždenne, spolu štyri dávky. Traja z týchto pacientov dostali ešte pred zaradením do štúdie dva cykly rituximabu, a tak v štúdiu dostávali tretí cyklus. Dvaja pacienti boli znova liečení dvakrát v štúdiu. V štúdiu 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 ciele prežívání 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%	67%

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 šanci

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 vzhľadom 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, cyklofosamid 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 štúdií prvej línie (tabuľka 12a a tabuľka 12b) a u 552 pacientov (276 R-FC, 276 FC) v štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL (tabuľka 13).

V štúdií 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 štúdiu 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/BLI 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 i.v. 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 konsolidáčnej 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.

Klinické skúsenosti 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 i. v. 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 placebo + 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 samotným 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 séropozitívou na autoprotilátky (RF a/alebo anti-CCP)

Pacienti so séropozitívou 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 séropozitívou 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 séropozitíva 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.

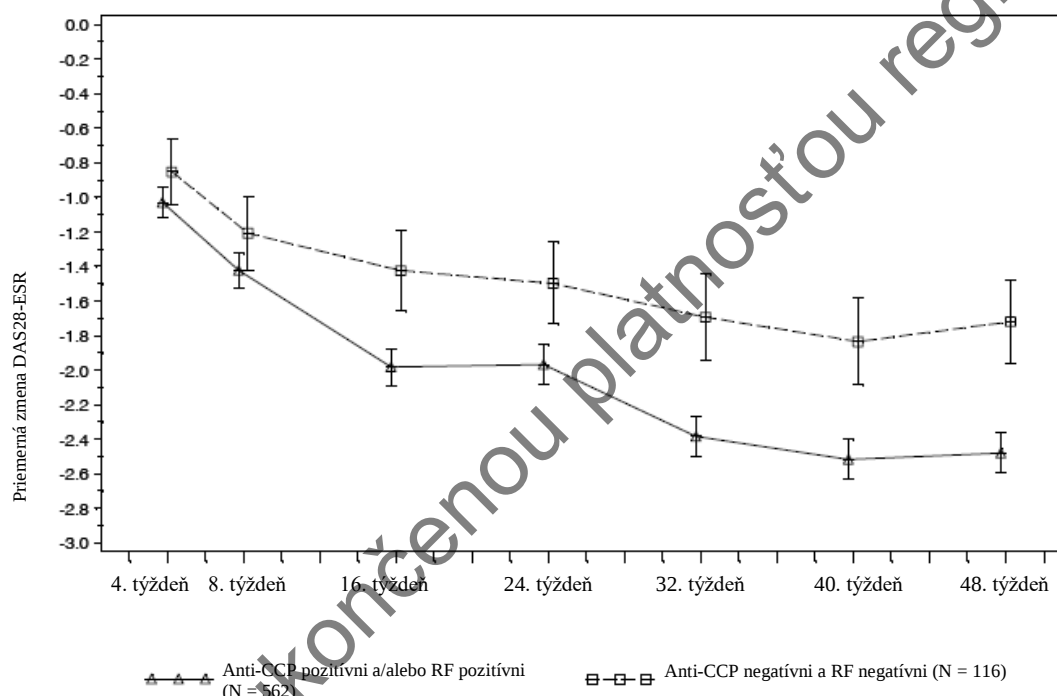
Séropozitívni pacienti mali taktiež významne výraznejší pokles DAS28-ESR v porovnaní so séronegatívnymi pacientami (obrázok 1).

Tabuľka 18 Súhrn hodnotenia účinnosti na základe stavu autoprotílátok 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 * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

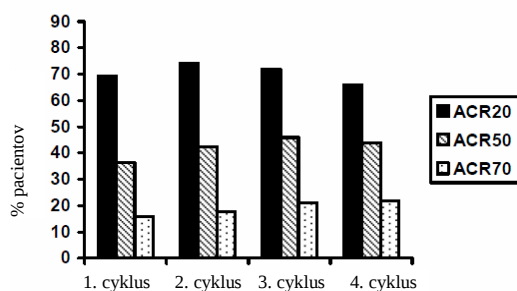
Obrázok 1: Zmena DAS28-ESR od pôvodnej hodnoty podľa stavu autoprotílátok na začiatku skúšania



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

Indukcia 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, placebo 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.

Udržiavacia liečba 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 i.v. 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 i.v. infúzie oddelené dvoma týždňami (1. a 15. deň) nasledované 500 mg i.v. 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*.

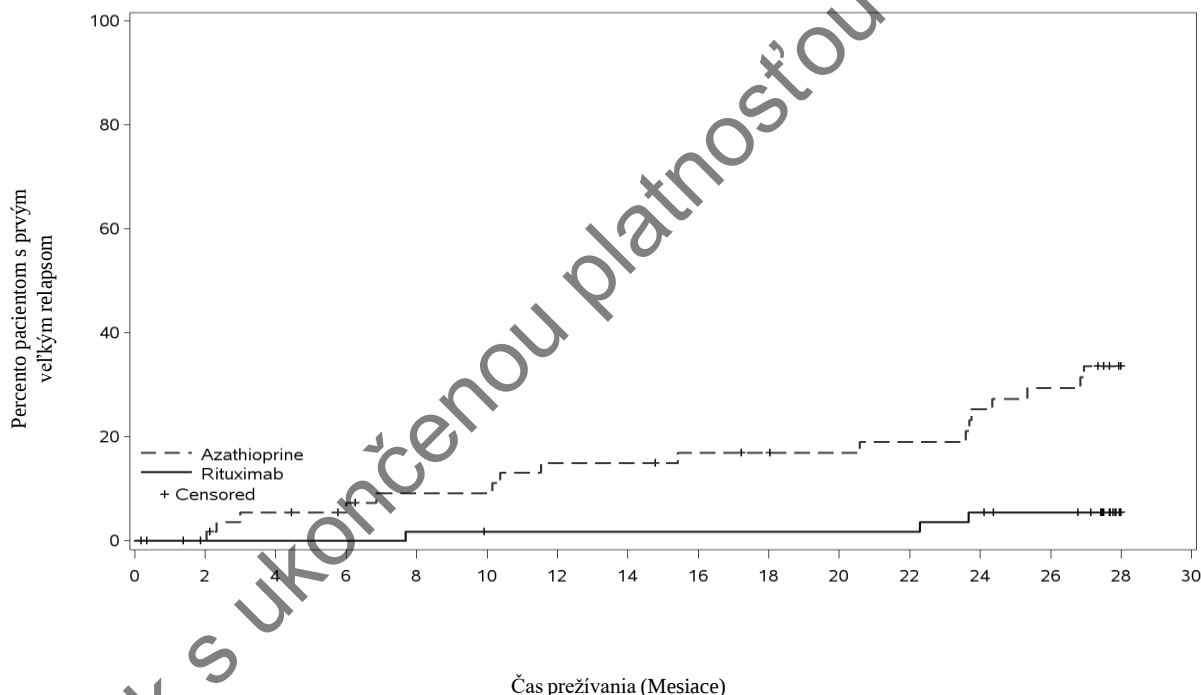
Primárnym sledovaným ukazovateľom bola miera veľkého relapsu v mesiaci 28.

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



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

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

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 štúdií 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 i.v. 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 i.v. 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 i.v. 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 (i.v. a perorálna) do 6. mesiaca:

U 24 z 25 pacientov (96 %) v štúdií 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 protokolu 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 [%]) n=25	95 % IS ^a
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 pediatrickej populácii vo veku < 2 roky so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinické skúsenosti 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).

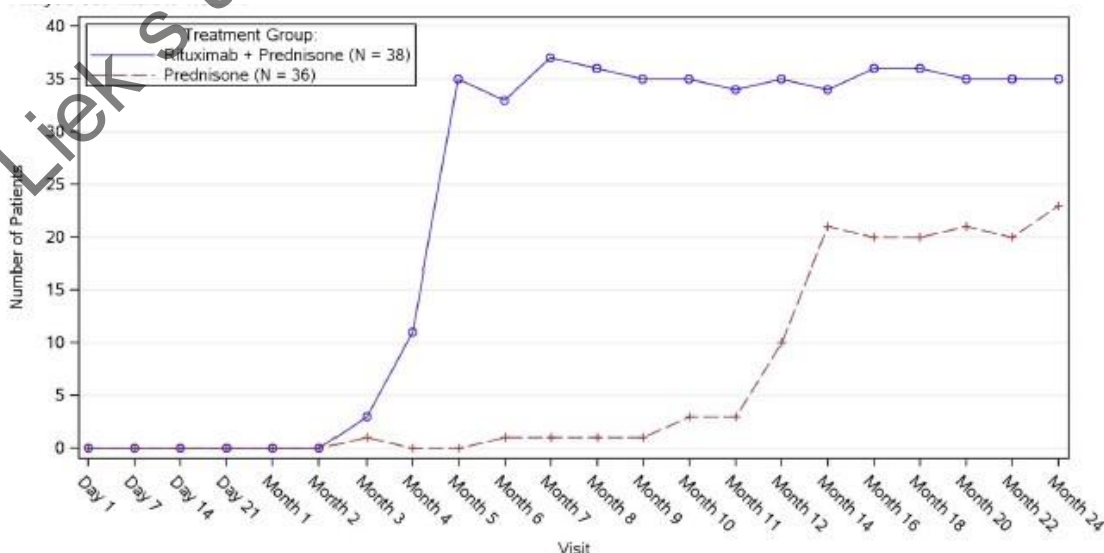
Tabuľka 22 Percento pacientov s PV, ktorí dosiahli kompletnú remisiu bez kortikosteroidovej liečby počas dvoch alebo viacerých mesiacov v 24. mesiaci (populácia všetkých randomizovaných pacientov s PV [Intent-to-Treat Population - PV])

	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 štúdii 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 štúdiu 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 intravenózneho 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 intravenózneho 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 intravenózneho 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/m² podaných v každom z dvoch cyklov indukčnej liečby (1. a 2. cyklus), po ktorých nasledovala jedna i.v. infúzia rituximabu v dávke 375 mg/m² 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 µg/mL (pred dávkou podanou v 2. cykle; po 1 cykle), 67,7 µg/mL (pred dávkou podanou v 3. cykle, po 2 cykloch) a 58,5 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 klírensu, 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/m² počas prvého cyklu a so zvýšenou dávkou na 500 mg/m² počas ďalších 5 cyklov v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom. Priemerné C_{max} (N = 15) bolo 408 µg/mL (rozsah 97-764 µg/mL po piatej 500 mg/m² infúzii a priemerný konečný polčas rozpadu bol 32 dní (rozsah 14-62 dní).

Reumatoidná artritída

Po podaní dvoch intravenózných infúzií rituximabu v dávke 1 000 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 l/deň (rozsah, 0,091 až 0,67 l/deň) a priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave bol 4,6 l (rozsah, 1,7 až 7,51 l). Populačná farmakokinetická analýza rovnakých údajov poskytla podobné priemerné hodnoty pre systémový klírens 0,26 l/deň a pre polčas 20,4 dní. Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že plocha povrchu tela a pohlavie sú najsignifikantnejšie 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 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 $\mu\text{g/mL}$ pri dávke 2 x 500 mg a od 298 do 341 $\mu\text{g/mL}$ pri dávke 2 x 1 000 mg. Po druhej infúzii sa priemerná hodnota C_{max} pohybovala od 183 do 198 $\mu\text{g/mL}$ pri dávke 2 x 500 mg a od 355 do 404 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ pri dávke 2 x 500 mg a 317 až 370 $\mu\text{g/mL}$ pri dávke 2 x 1 000 mg. C_{max} po druhej infúzii bola 207 $\mu\text{g/mL}$ pri dávke 2 x 500 mg a pohybovala sa od 377 do 386 $\mu\text{g/mL}$ 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, i. v., s odstupom 2 týždňov) boli podobné s priemernou maximálnou koncentráciou v sére 369 $\mu\text{g/mL}$ 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/m^2 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 (AUC_{180}) boli (medián [rozsah]) 372,6 (252,3 - 533,5) $\mu\text{g/mL}$, 2,1 (0 - 29,3) $\mu\text{g/mL}$ a 10 302 (3 653 - 21 874) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{deň}$, 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.

Pediatriká populácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 25 detí (vo veku 6 - 17 rokov) s GPA a MPA, ktoré dostávali 375 mg/m^2 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 (AUC_{180}) boli (medián [rozsah]) 382,8 (270,6 - 513,6) $\mu\text{g/mL}$, 0,9 (0 - 17,7) $\mu\text{g/mL}$ a 9 787 (4 838 - 20 446) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{deň}$, 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 kompartimente (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 kompartimente 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 deplecie 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 deplecia 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 štandardne testy na zisťovanie mutagenity, pretože uvedené testy nie sú pre túto molekulu relevantné. Nevykonal sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na určenie novej 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 samic.

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.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

4 roky

Liek po nariadení

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

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ritemvia 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.

Ritemvia 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.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Za aseptických podmienok natiahnite potrebné množstvo Ritemvie a nariďte 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 premiesaniu roztoku vak jemne prevráťte tak, aby sa jeho obsah nespensil. 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 čiastočky 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 REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Ritemvia 100 mg infúzny koncentrát
EU/1/17/1207/002

Ritemvia 500 mg infúzny koncentrát
EU/1/17/1207/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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 II, CLT2),
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Kórejská republika

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík

Onkologické indikácie:

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

Informáciu o lieku
Informáciu pre lekára

Informáciu pre pacienta
Kartu pre pacienta

Informácia pre lekára k Ritemvie má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- je potrebný dôkladný dohľad pri podaní a v prostredí, kde sú okamžite dostupné prostriedky na úplnú resuscitáciu pacienta
- pred začatím liečby Ritemviou je nevyhnutné skontrolovať pacienta na prítomnosť infekcie, imunosupresie, predchádzajúcej/súčasnej liečby, ktorá môže ovplyvniť imunitný systém, a nedávneho alebo plánovaného očkovania
- počas a po liečbe Ritemviou majú byť pacienti pravidelne sledovaní na prítomnosť infekcie, najmä PML
- podrobné informácie o riziku vzniku PML, potrebu včasnej diagnózy PML a vhodné opatrenia k diagnostike PML
- potreba oboznámiť pacientov s rizikom infekcií a PML vrátane symptómov, ktoré majú sledovať a potreba okamžite kontaktovať svojho lekára v prípade, že sa niektoré vyskytnú
- potreba poskytnúť pacientom kartu pre pacienta pred každou infúziou

Informácia pre pacienta k Ritemvie má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Podrobné informácie o riziku infekcií a PML
- Informácie o prejavoch a symptómoch infekcií, najmä PML a potreba okamžite kontaktovať svojho lekára v prípade, že sa akékoľvek vyskytnú
- Nevyhnutnosť zdieľania týchto informácií so svojim partnerom alebo opatrovateľom
- Informácie o karte pre pacienta

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

- Informáciu o potrebe vždy nosiť kartu a ukázať kartu všetkým ošetroujúcim 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

Onkologické indikácie:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby všetkým lekárom, ktorí budú predpisovať Ritemviu, boli poskytnuté nasledujúce položky:

Informácie o lieku,

Informácie pre lekára.

Informácie pre lekára o lieku Ritemvia majú obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- informácie, že tento liek sa má podávať výhradne intravenózne, aby sa zabránilo chybám cesty podania.

Informácie pre lekára a informácie pre pacienta musí pred distribúciou odsúhlasiť národná autorita a karta pre pacienta má byť súčasťou vnútorného balenia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

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

Ritemvia 100 mg infúzny koncentrát
rituximab

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, dihydrát trinátriumcitrátu, polysorbát 80, voda na injekciu.
Tento liek obsahuje sodík. 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 vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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/1/17/1207/002

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:

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Ritemvia 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**

Ritemvia 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.
Tento liek obsahuje sodík. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
500 mg / 50 mL
1 injekčná liekovka

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 vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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/1/17/1207/001

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:

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Ritemvia 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 Ritemvie (rituximab) pre pacientov s neonekologickými 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 Ritemviu • 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 Ritemviu. Túto kartu noste so sebou ešte 2 roky po vašej poslednej dávke Ritemvie. Je to z dôvodu, že vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj niekoľko mesiacov po podaní vášho lieku. Kedy nesmiem dostať Ritemviu? Ritemviu 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? Ritemvia 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 Ritemviou. Kde môžem získať viac informácií? Viac informácií si pozrite v písomnej informácii pre používateľa Ritemvie. 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 Ritemviou.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Ritemvia 100 mg infúzny koncentrát

Ritemvia 500 mg infúzny koncentrát

rituximab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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 Ritemvia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ritemviu
3. Ako používať Ritemviu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ritemviu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ritemvia a na čo sa používa

Čo je Ritemvia

Ritemvia 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 Ritemvia používa

Ritemvia sa môže používať na liečbu niekoľkých odlišných ochorení u dospelých a detí. Váš lekár môže predpísať Ritemviu 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 Ritemvia môže podávať samotná alebo s ďalšími liekmi nazývanými „chemoterapia“.

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

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

b) granulomatózy s polyangiitídou alebo mikroskopickej polyangiitídy

Ritemvia 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.

c) pemphigus vulgaris

Ritemvia 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 použijete Ritemviu

Nepoužívajte Ritemviu, 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.

Ritemviu 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 Ritemviu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Ritemviu, 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 Ritemvia 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 Ritemviu. Je možné, že bude potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby Ritemviou osobitnú starostlivosť.

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 Ritemviou, pomáhajú v boji s infekciou a predtým ako vám podajú Ritemviu je nutné počkať, dokiaľ infekcia odznie. Taktiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti časté infekcie, alebo ak trpíte závažnými infekciami.
- 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 Ritemvia alebo mesiace po tom, čo vám podajú Ritemviu. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním Ritemvie zaočkovaný.

Deti a dospelí

Non-Hodgkinov lymfóm

Ritemvia sa môže používať na liečbu detí a dospelých, 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

Ritemvia sa môže používať na liečbu detí a dospelých, vo veku 2 rokov a starších, s granulomatózou s polyangiitídou (predtým nazývanou Wegenerova granulomatóza)

alebo mikroskopickou polyangiitídou. Nie je veľa informácií o použití Ritemvie 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 Ritemvia

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 Ritemvia môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky. Takisto niektoré ďalšie lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Ritemvia.

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 Ritemviu. Je to z dôvodu, že u niektorých ľudí dochádza počas podávania Ritemvie 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 svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Ritemviu.

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 Ritemvia môže prechádzať placentou a môže poškodiť vaše dieťa.

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

Počas liečby Ritemviou nedojčíte. Nedojčíte počas 12 mesiacov po podaní vašej poslednej dávky Ritemvie. Je to z dôvodu, že Ritemvia môže prechádzať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ritemvia 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 Ritemviu

Ako sa tento liek podáva

Ritemviu 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.

Ritemviu vám vždy podajú infúziou (vnútrožilovou infúziou).

Lieky podané pred každým podaním Ritemvie

Predtým ako vám podajú Ritemviu, 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 Ritemviu*
Ritemviu vám podávajú raz týždenne počas 4 týždňov. Opakované cykly liečby Ritemviou sú možné.
- *Ak dostávate Ritemviu s chemoterapiou*
Ritemviu vám podávajú 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 Ritemviu 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, Ritemviu vám budú podávať s chemoterapiou. Ritemviu dostanete najviac 6-krát počas 3,5- až 5,5-mesačného obdobia.

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

Pri liečbe Ritemviou sa používajú štyri samostatné infúzie, ktoré sa podávajú v týždenných intervaloch. Kortikosteroidy sa zvyčajne podávajú injekciou pred začatím liečby Ritemviou. 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 Ritemvia 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 Ritemviou dlhšie (až do 5 rokov) v závislosti od toho, ako reagujete na liek.

c) Ak sa liečite na pemphigus vulgaris

Každý cyklus liečby sa skladá z dvoch samostatných infúzií, ktoré sa podávajú s odstupom 2 týždňov. Ak budete na liečbu dobre reagovať, môžu vám Ritemviu podávať ako udržiavaciu liečbu. V takomto prípade vám Ritemviu 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 vyskytnúť bolesť v mieste podania infúzie, pluzgiere 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 Ritemviou 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).

Počas liečby Ritemviou môžete byť náchylnejší na infekcie. Takýmito infekciami sú často nádchy, ale vyskytli sa aj prípady zápalu pľúc alebo infekcie močových ciest. 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

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
- 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 (častosť 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

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. 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 záškľby 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 ohrožovať 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.

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 chrbta
- bolesť brucha
- bolesť svalov
- rýchlejší tlkot srdca ako normálne.

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

Ak dostávate Ritemviu 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 Ritemviu

Tento liek uchováajte 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.

Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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 Ritemvia obsahuje

- Účinná zložka Ritemvie 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 trikrátiumcitrátu, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Ritemvia a obsah balenia

Ritemvia 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.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

België/Belgique/Belgien
Mundipharma BV

Lietuva
EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +371 67613859

Tel: +44 1223 424444

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie