

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ 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

Rituzena 100 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu.

Každý ml koncentráту obsahuje 10 mg rituximabu.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rituzena je indikovaná na liečbu dospelých pacientov v nasledujúcich indikáciách:

Non-Hodgkinov lymfóm (NHL)

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

Monoterapia Rituzenou je indikovaná na liečbu pacientov v štádiách III-IV folikulového lymfómu, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo ktorí sa nachádzajú v druhom alebo nasledujúcom ďalšom relapse po chemoterapii.

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

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)

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

Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Rituzena, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaná na indukciu remisie u dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerova) (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rituzena 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, ktorá pozostáva z antipyretika a antihistaminika, napr. z paracetamolu a difenhydramínu, sa má podať vždy pred každým podaním Rituzeny.

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

U pacientov s granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerovou) alebo s mikroskopickou polyangiitídou sa pred prvou infúziou Rituzeny 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 Rituzeny). 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 Rituzenou a po jej ukončení.

Dávkovanie

Non-Hodgkinov lymfóm

Folikulový non-Hodgkinov lymfóm

Kombinovaná liečba

Odporučená dávka Rituzeny 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, Rituzena sa má podávať 1. deň každého chemoterapeutického cyklu po intravenóznom podaní glukokortikoidných komponentov chemoterapie.

Monoterapia

- Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

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

Difúzny B-vel'kobunkový non-Hodgkinov lymfóm

Rituzena sa má používať v kombinácii s CHOP chemoterapiou. Odporučená dávka je 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva v 1. deň každého cyklu chemoterapie počas 8 cyklov po

intravenózne infúzií glukokortikoidnej zložky CHOP. Bezpečnosť a účinnosť Rituzeny v kombinácii s inými typmi chemoterapie pri difúznom B-veľkobunkovom non-Hodgkinovom lymfóme nebola stanovená.

Úprava dávky počas liečby

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

Chronická lymfocytová leukémia

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

Odporúčaná dávka Rituzeny v kombinácii s chemoterapiou u doteraz neliečených pacientov a u relapsujúcich/refraktérnych pacientov je 375 mg/m^2 plochy povrchu tela, ktorá sa podá v 0. deň prvého liečebného cyklu, po ktorej nasleduje dávka 500 mg/m^2 plochy povrchu tela podaných v 1. deň každého ďalšieho cyklu, a to celkovo počas 6 cyklov. Chemoterapia sa má podať až po infúzii Rituzeny.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

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

Odporúčané dávkovanie Rituzeny na indukciu remisie granulomatózy s polyangiitídou a mikroskopickej polyangiitídy je 375 mg/m^2 plochy povrchu tela podávaných ako intravenózna infúzia raz týždenne počas 4 týždňov (celkovo štyri infúzie).

U pacientov s granulomatózou s polyangiitídou alebo s mikroskopickou polyangiitídou sa odporúča profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jiroveci* (PCP) v priebehu liečby a po liečbe Rituzenou, ak je to vhodné.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby Rituzenou u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Prípravený roztok Rituzeny 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 obnovenie infúzie prevýšiť polovicu pôvodnej rýchlosti. Ak sa opäť objavia rovnaké závažné

nežiaduce reakcie, má sa skutočne individuálne zvážiť prerušenie liečby.

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

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 Rituzeny 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.

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 a mikroskopickej polyangiitíde

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

Na zlepšenie sledovania biologických liekov sa má názov podaného lieku a číslo jeho šarže jasne uviesť (alebo zaznamenať) v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Všetkým pacientom liečeným rituximabom pri reumatoidnej artritíde, granulomatóze s polyangiitídou a mikroskopickej polyangiitíde 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 nevytlúči. Lekár má zhodnotiť stav pacienta,

či príznaky poukazujú na neurologickú dysfunkciu, a v 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

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

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

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

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

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

Nežiaduce reakcie všetkých typov, ktoré súviseli s podaním infúzie, sa pozorovali u 77 % pacientov liečených rituximabom, (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov sprevádzaného hypotenziou a bronchospazmom u 10 % pacientov), pozri časť 4.8. Tieto príznaky sú spravidla reverzibilné po prerušení infúzie rituximabu a po podaní antipyretika, antihistaminika, a niekedy kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatancií, a ak je to potrebné glukokortikoidov. Prosím pozri vyššie syndróm uvoľnenia cytokínov kvôli závažným 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 predsieni pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopénia.

Vzhľadom na možnosť vzniku hypotenzie počas podávania rituximabu sa má zväžiť 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 rituximab v monoterapii nemá myelosupresívne účinky, je potrebná opatrnosť 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 so základným stavom, ktorý môže ďalej predisponovať pacientov na závažné infekcie (pozri časť 4.8).

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

Priemerné titry protilátok pred liečbou oproti skupine antigénov (*Streptococcus pneumoniae*, chrípka typu A, mumps, rubeola, varicella) 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.

Reumatoidná artritída, granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Pacienti s reumatoidnou artritídou bez predchádzajúcej liečby metotrexátom (MTX)

Používanie rituximabu u pacientov bez predchádzajúcej liečby MTX sa neodporúča, pretože nebol stanovený 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. Vždy pred každou infúziou rituximabu sa má podávať premedikácia pozostávajúca z analgetika/antipyretika a antihistaminika. Pri reumatoidnej artritíde pred každou infúziou rituximabu sa má tiež podávať premedikácia glukokortikoidmi, na zníženie frekvencie a závažnosti IRR (pozri časti 4.2 a 4.8).

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s reumatoidnou artritídou hlásené závažné IRR s fatálnymi následkami. V klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou väčšina udalostí súvisiacich s infúziou bola miernej až strednej závažnosti. Najčastejšími príznakmi boli alergické reakcie ako bolesti hlavy, pruritus, dráždenie vrdle, 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, a 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 granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou v klinických skúšaniach (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 autoimúnnych 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, granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou 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 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.

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 kontrolovať vakcinačný stav pacienta a postupovať podľa najnovších odporúčaní imunizácie ešte pred liečbou rituximabom. Vakcinácia sa má ukončiť 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 pacientmi, ktorí užívali iba metotrexát. Ak sa počas liečby rituximabom vyžaduje vakcinácia neživou vakcínou, má sa ukončiť aspoň 4 týždne pred začiatkom ďalšieho cyklu užívania 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, varicelle 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 zvýšenie rizika malignity. V súčasnosti sa však nedá vylúčiť možnosť rizika vzniku solídnych nádorov.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Nezdá sa, že u pacientov s CLL by súbežné podávanie rituximabu malo vplyv na farmakokinetiku fludarabínu alebo cyklofosfamidu. Okrem toho fludarabín a cyklofosfamid nemali žiaden zrejmy účinok na farmakokinetiku rituximabu.

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

Pacienti s titrami ľudských protilátok proti myším alebo chimérnym proteínom (HAMA/HACA) môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti, ak sa liečia inými diagnostickými alebo terapeutickými monoklonálnymi protilátkami.

U pacientov s reumatoidnou artritídou dostalo 283 pacientov následnú liečbu biologickým DMARD

po liečbe rituximabom. U týchto pacientov bol výskyt klinicky významných infekcií počas liečby rituximabom 6,01 na 100 pacientorokov v porovnaní so 4,97 na 100 pacientorokov po liečbe biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

O IgG imunoglobulínoch je známe, že prechádzajú cez placentu.

Hladiny B-buniek u ľudských novorodencov po podaní rituximabu matke sa v klinických skúšaníach neskúmali. Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolovateľné údaje zo štúdií u gravidných žien, avšak u niektorých dojčiat narodených matkám, ktoré boli vystavené rituximabu počas gravidity, boli hlásené prechodná deplécia B-buniek a lymfocytopénia. 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 ukončení liečby rituximabom.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neodhalili škodlivé účinky rituximabu na reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch rituximabu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci farmakologická aktivita a dočasne 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

Súhrn bezpečnostného profilu (non-Hodgkinov lymfóm a chronická lymfocytová leukémia)

Celkový bezpečnostný profil rituximabu pri non-Hodgkinovom lymfóme a pri chronickej lymfocytovej leukémii je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a z postmarketingového 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 na liek (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 ôsmych 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 na liek 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 1. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti. 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).

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

Tabuľka 1 ADRs hlásené v klinických skúšaníach alebo počas postmarketingového sledovania u pacientov s ochorením NHL a CLL, ktorí sa liečili rituximabom v monoterapii/udržiavacou liečbou alebo v kombinácii s chemoterapiou

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	bakteriálne infekcie, virusové infekcie, +bronchitída	sepsa, +pneumónia, +febrilná infekcia, +pásový opar, +infekcia respiračného traktu, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, +akútne bronchitída, sinusitída, hepatitída B ¹		závažná vírusová infekcia ² + <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, +febrilná neutropénia, +trombocytopénia	anémia, +pancytopénia, +granulocytopénia	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			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		parestézia, hypestézia, agitácia, nespavosť, vazodilatácia, závrat, úzkosť	dysgeuzia		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 a 6} , 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 (pravá alebo ľavá), leukocytoklastická a 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 pľúcna choroba ⁷	zlyhanie dýchania ⁴	pľúcne infiltráty,
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, bolesť brucha, dyságia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, dráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		gastrointestinálna 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	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, triaška, asténia, bolesť hlavy	bolesť v oblasti tumoru, nával horúčavy, nevoľnosť, syndróm prechladnutia, ⁺ únavu, ⁺ trasenie, ⁺ multi-orgánové 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 Vrátane 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.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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, rinitída, parititus, 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.

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 reaktívacie hepatitídy B, pri čom väčšina z nich bola u pacientov, ktorí dostávali rituximab v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou. U pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL bola incidencia infekcie hepatitídy B stupňa 3/4 (reaktivácia 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 skúšaníach s rituximabom v monoterapii, ktorá sa podávala 4 týždne, sa vyskytli u malej časti pacientov hematologické poruchy a zvyčajne boli mierne a reverzibilné. Závažná (stupeň 3/4) neutropénia bola hlásená u 4,2 % pacientov, anémia u 1,1 % a trombocytopénia u 1,7 % pacientov. V porovnaní s pozorovaním bola počas udržiavacej liečby rituximabom do 2 rokov hlásená vyššia incidencia leukopénie (5 % vs. 2 %, stupeň 3/4) a neutropénie (10 % vs. 4 %, stupeň 3/4). Incidencia trombocytopénie bola nízka (< 1 %, stupeň 3/4) a neodlišovala sa medzi liečebnými ramenami. Počas liečby boli v štúdiách s rituximabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou obvykle hlásené s vyššími frekvenciami leukopénie stupňa 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropénie (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %, R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % u dovtedy neliečenej CLL), pancytopénie (R-FC 3 % vs FC 1 % u dovtedy neliečenej CLL). Avšak vyššia incidencia neutropénie u pacientov liečených rituximabom a chemoterapiou sa nespájala s vyššou incidenciou infekcií a nákaz v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou. Štúdie u predtým neliečených pacientov a pacientov s relapsovanou/refraktérnou CLL stanovili, že až u 25 % pacientov liečených režimom R-FC bola prolongovaná neutropénia (definované ako počet neutrofilov, ktorý zostával pod $1 \times 10^9/l$ medzi 24 a 42 dňom po poslednej dávke) alebo sa neutropénia vyskytla s oneskoreným nástupom (definované ako počet neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ 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, pričom najčastejšie hlásenými príhodami boli hypotenzia a hypertenzia. Počas infúzie boli hlásené prípady arytmie stupňa 3 alebo 4 (vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie) a angina pectoris. Počas udržiavacej liečby bola incidencia kardiálnych porúch stupňa 3/4 porovnateľná medzi pacientmi liečenými rituximabom a pozorovaním. Kardiálne príhody boli hlásené ako závažné nežiaduce udalosti (vrátane fibrilácie predsiení, infarktu myokardu, zlyhania ľavej srdcovej komory, ischémie myokardu) u 3 % pacientov liečených rituximabom v porovnaní s < 1 % na pozorovaní. V štúdiách hodnotiacich rituximab v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia kardiálnych arytmií stupňa 3 a 4, hlavne supraventrikulárnych arytmií ako tachykardia a predsieňový flutter/fibrilácia vyššia v skupine R-CHOP (14 pacientov, 6,9 %) v porovnaní so skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všetky tieto arytmie sa vyskytli buď v súvislosti s infúziou rituximabu, alebo boli spojené s predispozičnými faktormi ako horúčka, infekcia, akútny infarkt myokardu alebo predchádzajúcim respiračným a kardiovaskulárnym ochorením. Medzi skupinami R-CHOP a CHOP sa nepozoroval žiaden rozdiel v incidencii iných kardiálnych príhod stupňa 3 a 4 vrátane srdcového zlyhania, ochorenia myokardu a manifestácií ochorenia koronárnych artérií. Pri liečbe CLL bola celková incidencia porúch srdca stupňa 3 alebo 4 nízka aj v štúdií prvej línie (4 % R-FC, 3 % FC), aj v štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL (4 % R-FC, 4 % FC).

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, niektoré boli 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 štúdií prvej línie (4 % R-FC, 4 % FC), aj v štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL (3 % R-FC, 3 % FC).

Boli nahlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriornej 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 spontánných 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

Starší pacienti (≥ 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 ADR počas opakovanej liečby s ďalšími cyklami

rituximabu bolo podobné ako percento pacientov, u ktorých boli hlásené ADR po počiatočnej expozícii (ADR akéhokoľvek stupňa a stupňa 3/4).

Subpopulácie pacientov – rituximab v kombinovanej liečbe

Starší pacienti (≥ 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/refraktárnou CLL.

Súhrn bezpečnostného profilu (reumatoidná artritída)

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

Bezpečnostný profil rituximabu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou (RA) je zhrnutý v nižšie uvedených častiach. V klinických skúšaní viac než 3 100 pacientov absolvovalo najmenej jeden liečebný cyklus a títo pacienti boli sledovaní po obdobie od 6 mesiacov do vyše 5 rokov; približne 2 400 pacientov absolvovalo dva alebo viac liečebných cyklov, pričom viac než 1 000 absolvovalo 5 alebo viac cyklov. Informácie o bezpečnosti zhromaždené počas postmarketingových skúseností sú odrazom očakávaného profilu nežiaducich reakcií, aký bol pozorovaný v klinických skúšaní s rituximabom (pozri časť 4.4).

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

Trieda organových systémov	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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	³ reakcie súvisiace s podaním infúzie (hypertenzia nauzea,		³ reakcie súvisiace s podaním infúzie (generalizovaný edém,		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	vyrážka, pyrexia, pruritus, urtikária, dráždenie v hrdle, návaly tepla, hypotenzia, rinitída, zimnica, tachykardia, únava, orofaryngálna bolesť, periférny edém, erytém)		bronchospazmus, sipot, opuch hrtanu, angioneurotický edém, generalizované svrbenie, anafylaxia, anafylaktoidná reakcia)		
Poruchy metabolizmu a výživy		hypercholesterolémia			
Psychické poruchy		depresia, úzkosť			
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	parestézia, migréna, závraty, ischias			
Poruchy srdca				angina pectoris, fibrilácia predsiení, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu	atriálny flutter
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia, hnačka, gastroezofágálny reflux, ulcerácia úst, bolesť v hornej oblasti brucha			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopecia			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 laboratórnych 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.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Najčastejšie ADR po podaní rituximabu v klinických štúdiách boli IRR. 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. Ne pozorovali 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 mieru 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 užívaní rituximabu pri liečbe autoimunitných 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, bolesť 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.

Súhrn bezpečnostného profilu (granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída)

V klinickom skúšaní pri granulomatóze s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitíde bolo 99 pacientov liečených rituximabom (375 mg/m², raz týždenne počas 4 týždňov) a glukokortikoidmi (pozri časť 5.1).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

ADRs uvedené v tabuľke 3 boli všetky nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 5\%$ v skupine s rituximabom.

Tabuľka 3 Nežiaduce liekové reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov dostávajúcich rituximab a s vyššou frekvenciou ako porovnávacia skupina v pívotnej klinickej štúdii 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	15 %
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Znížený hemoglobín	6 %

Popis vybraných nežiaducich liekových reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

IRR v klinickom skúšaní GPA a MPA sa definovali ako akákoľvek nežiaduca udalosť vyskytujúca sa v priebehu 24 hodín od infúzie a považovaná skúšajúcnymi za súvisiacu s infúziou u populácie hodnotenej z dôvodu bezpečnosti. Deväťdesiatdva pacientov bolo liečených rituximabom a u 12 % sa objavila aspoň jedna IRR. Všetky IRR boli 1. alebo 2. stupňa podľa CTC. Najčastejšie IRR zahŕňali syndróm uvoľnenia cytokínov, sčervenanie, podráždenie hrdla a tremor. Rituximab sa podával v kombinácii s intravenóznymi glukokortikoidmi, ktoré môžu znížiť incidenciu a závažnosť týchto udalostí.

Infekcie

U 99 pacientov liečených rituximabom 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 %.

Malignity

Incidenca malignity u pacientov liečených rituximabom v klinickej štúdii GPA a MPA bola 2,00 na 100 pacientorokov pri uzavretí štúdie (keď posledný pacient ukončil obdobie sledovania). Na základe standardizovanej incidence, sa incidencia malignít podobala tej, ktorá bola predtým zaznamenaná u pacientov s vaskulitídou súvisiacou s ANCA.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Srdcové udalosti sa 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 pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou liečených rituximabom. Po 6 mesiacoch v aktívne kontrolovanom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom skúšaní non-inferiority, v skupine s rituximabom, 27 %, 58 % a 51 % pacientov 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. U pacientov s nízkym IgA, IgG alebo IgM nebola žiadna zvýšená miera celkových infekcií alebo závažných infekcií.

Neutropénia

V aktívne kontrolovanom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom skúšaní non-inferiority rituximabu pri granulomatóze s polyangiitídou a mikroskopickej polyangiitíde sa u 24 % pacientov v skupine s rituximabom (jedna liečebná kúra) a u 25 % 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. Vplyv viacerých liečebných kúr rituximabu na vývin neutropénie u pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou sa v klinických skúšaniach neskúmal.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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 (2 250 mg/m²), ktorá bola testovaná v štúdií s postupným zvyšovaním dávky u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Neboli identifikované žiadne ďalšie zistenia z hľadiska bezpečnosti.

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.

Rituzena 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 zreých 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 neodtrháva sa z bunkového povrchu. CD20 necirkuluje v plazme ako voľný antigén, a preto nesúťažiu o väzbu 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 granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou 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 prejav 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 pôvodnom 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 mesiacov (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 štúdii dostávali tretí cyklus. Dvaja pacienti boli znova liečení dvakrát v štúdii. V štúdii u 60 opakovaných liečení bola ORR 38 % (IS₉₅ % 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR). Premietnutý medián TTP 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 4.

Tabuľka 4 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	Miera 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: 28,3 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

Miera OS – miera prežitia počas trvania analýzy

Difúzny non-Hodgkinov lymfóm veľkých B-buniek

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). Rituzena sa podávala v prvý deň liečebného cyklu.

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

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

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

Klinické laboratórne nálezy

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

Chronická lymfocytová leukémia

V dvoch otvorených, randomizovaných skúšaní bolo celkovo 817 predtým neliečených pacientov a 552 pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL randomizovaných pre liečbu FC chemoterapiou (fludarabín 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², deň 1-3) podávanou každé 4 týždne počas 6 cyklov, alebo pre liečbu rituximabom v kombinácii s FC (R-FC). Rituximab bol podávaný v dávke 375 mg/m² počas prvého cyklu jeden deň pred chemoterapiou a v dávke 500 mg/m² v 1. deň každého nasledujúceho liečebného cyklu. Zo štúdie s relapsujúcou/refraktérnou CLL boli vylúčení pacienti, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami alebo ktorí nereagovali (definované ako nedosiahnutie čiastočnej remisie aspoň po dobu 6 mesiacov) na liečbu fludarabinom alebo akýmkoľvek nukleozidovým analógom. Účinnosť sa analyzovala u celkovo 810 pacientov (403 R-FC, 407 FC) v štúdiu prvej línie (tabuľka 5a a tabuľka 5b) a u 552 pacientov (276 R-FC, 276 FC) v štúdiu s relapsujúcou/refraktérnou CLL (tabuľka 6).

V štúdiu prvej línie, po mediáne času sledovania 48,1 mesiaca bol medián prežívania bez progresie ochorenia 55 mesiacov v skupine liečenej R-FC a 33 mesiacov v skupine liečenej FC ($p < 0,0001$, long rank test). V analýze celkového prežívania sa ukázal signifikantný prínos v skupine liečenej R-FC v porovnaní so skupinou liečenou FC chemoterapiou samotnou ($p = 0,0319$, long rank test) (tabuľka 5a). Prínos s ohľadom na PFS bol zhodný pozorovaný u väčšiny podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatočného rizika ochorenia (t.j. Binet štádium A-C) (tabuľka 5b).

Tabuľka 5a 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 5b Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Štatistické miery rizika prežívania bez progresie ochorenia podľa Binet štádia
(ITT)-medián sledovania 48,1 mesiaca

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

IS: Interval spoľahlivosti

V štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL bol medián prežívania bez progresie ochorenia (primárny cieľ štúdie) 30,6 mesiaca v skupine R-FC a 20,6 mesiaca v skupine FC ($p = 0.0002$, long-rank test). Prospešnosť s ohľadom na PFS bola pozorovaná takmer u všetkých podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatového rizika ochorenia. Mierne ale nesignifikantné zlepšenie celkového prežívania bolo hlásené v skupine R-FC v porovnaní s FC.

Tabuľka 6 Liečba relapsujúcej/refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie – prehľad výsledkov účinnosti pre rituximab plus FC vs. FC samostatne (medián sledovania 25,3 mesiaca)

Parameter účinnosti	Kaplanov-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	20,8	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, CFI	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

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. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická skúsenosť s granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerovou) a mikroskopickou polyangiitídou

Celkovo 197 pacientov vo veku 15 rokov alebo starších so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (75 %) a mikroskopickou polyangiitídou (24 %) bolo zahrnutých a liečených v randomizovanom, dvojito zaslepenom, 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 azatioprinom 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 cyklofosfamid pre úplnú remisiu (complete remission - CR) po 6 mesiacoch (tabuľka 7).

Účinnosť sa pozorovala u pacientov s novodiagnostikovaným ochorením aj u pacientov s recidivujúcim ochorením (tabuľka 8).

Tabuľka 7 Percento 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 8 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 azatioprinom 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.

Opakovaná liečba rituximabom

Na základe uváženia skúšajúceho dostalo 15 pacientov druhú liečebnú kúru rituximabom na liečbu relapsu aktivity ochorenia, ktorý sa vyskytol medzi 6 a 18 mesiacmi po prvej liečebnej kúre rituximabom. Obmedzené údaje z tohto skúšania znemožňujú urobiť akýkoľvek záver týkajúci sa účinnosti následných liečebných kúr rituximabom u pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou.

Pokračujúca imunosupresívna liečba môže byť zvlášť vhodná u pacientov, u ktorých je riziko relapsu (napr. s anamnézou skorších relapsov a granulomatózou s polyangiitídou alebo u pacientov s rekonštitúciou B-lymfocytov zároveň s PR3-ANCA pri monitoringu). V prípade dosiahnutia remisie pri liečbe rituximabom sa môže zväziť pokračovanie imunosupresívnej liečby ako prevencie relapsu. Účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečbou rituximabom zatiaľ nebola stanovená.

Laboratórne vyšetrenia

Celkovo 23/99 (23 %) pacientov liečených rituximabom v skúšaní malo pozitívne výsledky HACA do 18 mesiacov. Žiaden z 99 pacientov liečených rituximabom nemal pri skríningu pozitívnu HACA. Klinický význam tvorby HACA u pacientov liečených rituximabom nie je jasný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Non-Hodgkinov lymfóm

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 5,1 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 podieľal 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.

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

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

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

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov u 97 pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou, ktorí dostávali 375 mg/m² rituximabu raz týždenne po 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. Zdá sa, že FK parametre rituximabu boli u týchto pacientov podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
dihydrát trinátriumcitrátu
polysorbát 80
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

3 roky

Liek po nariadení

Pripravený infúzny roztok rituximabu 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

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

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1206/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA 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/>.

▼ 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

Rituzena 500 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu.

Každý ml koncentráту obsahuje 10 mg rituximabu.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rituzena je indikovaná na liečbu dospelých pacientov v nasledujúcich indikáciách:

Non-Hodgkinov lymfóm (NHL)

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

Monoterapia Rituzenou je indikovaná na liečbu pacientov v štádiách III-IV folikulového lymfómu, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo ktorí sa nachádzajú v druhom alebo nasledujúcom ďalšom relapse po chemoterapii.

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

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)

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

Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Rituzena, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaná na indukciu remisie u dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerova) (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rituzena 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, ktorá pozostáva z antipyretika a antihistaminika, napr. z paracetamolu a difenhydramínu, sa má podať vždy pred každým podaním Rituzeny.

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

U pacientov s granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerovou) alebo s mikroskopickou polyangiitídou sa pred prvou infúziou Rituzeny odporúča intravenózne podať metylprednizolón počas 1 až 3 dní v dávke 1 000 mg denne (posledná dávka metylprednizolónu sa môže podať v rovnaký deň ako prvá infúzia Rituzeny). 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 Rituzenou a po jej ukončení.

Dávkovanie

Non-Hodgkinov lymfóm

Folikulový non-Hodgkinov lymfóm

Kombinovaná liečba

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

Monoterapia

- Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka pri monoterapii Rituzenou, 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 Rituzenou v monoterapii pacientov, ktorí odpovedali na predošlú liečbu relapsujúceho/refraktérneho folikulového lymfómu Rituzenou 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-vel'kobunkový non-Hodgkinov lymfóm

Rituzena 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 Rituzeny v kombinácii

s inými typmi chemoterapie pri difúznom B-veľkobunkovom non-Hodgkinovom lymfóme nebola stanovená.

Úprava dávky počas liečby

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

Chronická lymfocytová leukémia

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

Odporúčaná dávka Rituzeny v kombinácii s chemoterapiou u doteraz neliečených pacientov a u relapsujúcich/refraktérnych pacientov je 375 mg/m^2 plochy povrchu tela, ktorá sa podáva 1. deň prvého liečebného cyklu, po ktorej nasleduje dávka 500 mg/m^2 plochy povrchu tela podaných v 1. deň každého ďalšieho cyklu, a to celkovo počas 6 cyklov. Chemoterapia sa má podať až po infúzii Rituzeny.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

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

Odporúčané dávkovanie Rituzeny na indukciu remisie granulomatózy s polyangiitídou a mikroskopickej polyangiitídy je 375 mg/m^2 plochy povrchu tela podávaných ako intravenózna infúzia raz týždenne počas 4 týždňov (celkovo štyri infúzie).

U pacientov s granulomatózou s polyangiitídou alebo s mikroskopickou polyangiitídou sa odporúča profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP) v priebehu liečby a po liečbe Rituzenou, ak je to vhodné.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby Rituzenou u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Pripravený roztok Rituzeny 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 závažné nežiaduce reakcie, má sa skutočne individuálne zvážiť prerušenie liečby.

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

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 Rituzeny 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.

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 a mikroskopickej polyangiitíde

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

Na zlepšenie sledovania biologických liekov sa má názov podaného lieku a číslo jeho šarže jasne uviesť (alebo zaznamenať) v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Všetkým pacientom liečeným rituximabom pri reumatoidnej artritíde, granulomatóze s polyangiitídou a mikroskopickej polyangiitíde 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, a v 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

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

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

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

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

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

Nežiaduce reakcie všetkých typov, ktoré súviseli s podaním infúzie, sa pozorovali u 77 % pacientov liečených rituximabom, (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov sprevádzaného hypotenziou a bronchospazmom u 10 % pacientov), pozri časť 4.8. Tieto príznaky sú spravidla reverzibilné po prerušení infúzie rituximabu a po podaní antipyretika, antihistaminika, a niekedy kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatancií, a ak je to potrebné glukokortikoidov. Prosím pozri vyššie syndróm uvoľnenia cytokínov kvôli závažným 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 rituximab v monoterapii nemá myelosupresívne účinky, je potrebná opatrnosť 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 4.6). 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 so základným stavom, ktorý môže ďalej predisponovať pacientov na závažné infekcie (pozri časť 4.8).

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

Priemerné titre protilátok pred liečbou oproti skupine antigénov (*Streptococcus pneumoniae*, chrípka typu A, mumps, rubeola, varicella) 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 4.3). V prípade takýchto udalostí, ktoré môžu súvisieť s rituximabom sa má liečba natrvalo ukončiť.

Reumatoidná artritída, granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Pacienti s reumatoidnou artritídou bez predchádzajúcej liečby metotrexátom (MTX)

Používanie rituximabu u pacientov bez predchádzajúcej liečby MTX sa neodporúča, pretože nebol stanovený 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. Vždy pred každou infúziou rituximabu sa má podávať premedikácia pozostávajúca z analgetika/antipyretika a antihistaminika. Pri reumatoidnej artritíde pred každou infúziou rituximabu sa má tiež podávať premedikácia glukokortikoidmi, na zníženie frekvencie a závažnosti IRR (pozri časti 4.2 a 4.8).

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, čo 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, a 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 precitlivosti, 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 granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou v klinických skúšaniach (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 v tejto 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 autoimúnnych 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, granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou 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 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.

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 kontrolovať vakcinačný stav pacienta a postupovať podľa najnovších odporúčaní imunizácie ešte pred liečbou rituximabom. Vakcinácia sa má ukončiť 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 pacientmi, ktorí užívali iba metotrexát. Ak sa počas liečby rituximabom vyžaduje vakcinácia neživou vakcínou, má sa ukončiť aspoň 4 týždne pred začiatkom ďalšieho cyklu užívania 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, varicelle a tetanovému toxoidu bolo všeobecne podobné s percentom pacientov pred začiatkom liečby.

Sprievodné/následné podanie ďalších DMARD pri reumatoidnej artritíde

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

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

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvyšovať riziko malignity. 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Nezdá sa, že u pacientov s CLL by súbežné podávanie rituximabu malo vplyv na farmakokinetiku fludarabínu alebo cyklofosfamidu. Okrem toho fludarabín a cyklofosfamid nemali žiaden zrejмый účinok na farmakokinetiku rituximabu.

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

Pacienti s titrami ľudských protilátok proti myším alebo chimérnym proteínom (HAMA/HACA) môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti, ak sa liečia inými diagnostickými alebo terapeutickými monoklonálnymi protilátkami.

U pacientov s reumatoidnou artritídou dostalo 283 pacientov následnú liečbu biologickým DMARD po liečbe rituximabom. U týchto pacientov bol výskyt klinicky významných infekcií počas liečby

rituximabom 6,01 na 100 pacientorokov v porovnaní so 4,97 na 100 pacientorokov po liečbe biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

O IgG imunoglobulínoch je známe, že prechádzajú cez placentu.

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

Súhrn bezpečnostného profilu (non-Hodgkinov lymfóm a chronická lymfocytová leukémia)

Celkový bezpečnostný profil rituximabu pri non-Hodgkinovom lymfóme a pri chronickej lymfocytovej leukémii je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a z postmarketingového 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 na liek (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 ôsmych 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 na liek 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 reaktívácie 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 1. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti. 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).

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

Tabuľka 1 ADRs hlásené v klinických skúšaníach alebo počas postmarketingového sledovania u pacientov s ochorením NHL a CLL, ktorí sa liečia rituximabom v monoterapii/udržiavacou liečbou alebo v kombinácii s chemoterapiou

Trieda orgánových systémov	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 Pneumocystis jirovecii	PML	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, +febrilná neutropénia, +trombocytopénia	anémia, +pancytopénia, +granulocytopénia	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			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		parestézia, hypestézia, agitácia, nespavosť, vazodilatácia, závrat, úzkosť	dysgeuzia		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 a 6} , 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 (pravá alebo ľavá), leukocytoklastická a 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 pľúcna choroba ⁷	zlyhanie dýchania ⁴	pľúcne infiltráty,
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, bolesť brucha, dyságia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, dráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		gastrointestinálna perforácia ⁷	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka, fotopécia	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	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, triaška, asténia, bolesť hlavy	bolesť v oblasti tumoru, nával horúčavy, nevoľnosť, syndróm prechladnutia, ¹ únavu, ² trasenie, ³ multi-orgánové 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 Vrátane 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.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Prejavy a symptómy svedčiace 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, rinitída, parititus, 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. Exacerbácie 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.

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 reaktívacie hepatitídy B, pri čom väčšina z nich bola u pacientov, ktorí dostávali rituximab v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou. U pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL bola incidencia infekcie hepatitídy B stupňa 3/4 (reaktivácia 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 skúšaníach s rituximabom v monoterapii, ktorá sa podávala 4 týždne, sa vyskytli u malej časti pacientov hematologické poruchy a zvyčajne boli mierne a reverzibilné. Závažná (stupeň 3/4) neutropénia bola hlásená u 4,2 % pacientov, anémia u 1,1 % a trombocytopénia u 1,7 % pacientov. V porovnaní s pozorovaním bola počas udržiavacej liečby rituximabom do 2 rokov hlásená vyššia incidencia leukopénie (5 % vs. 2 %, stupeň 3/4) a neutropénie (10 % vs. 4 %, stupeň 3/4). Incidencia trombocytopénie bola nízka (< 1 %, stupeň 3/4) a neodlišovala sa medzi liečebnými ramenami. Počas liečby boli v štúdiách s rituximabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou obvykle hlásené s vyššími frekvenciami leukopénie stupňa 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropénie (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %, R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % u dovtedy neliečenej CLL), pancytopénie (R-FC 3 % vs FC 1 % u dovtedy neliečenej CLL). Avšak vyššia incidencia neutropénie u pacientov liečených rituximabom a chemoterapiou sa nespájala s vyššou incidenciou infekcií a nákaz v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou. Štúdie u predtým neliečených pacientov a pacientov s relapsovanou/refraktérnou CLL stanovili, že až u 25 % pacientov liečených režimom R-FC bola prolongovaná neutropénia (definované ako počet neutrofilov, ktorý zostával pod $1 \times 10^9/l$ medzi 24 a 42 dňom po poslednej dávke) alebo sa neutropénia vyskytla s oneskoreným nástupom (definované ako počet neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ 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, pričom najčastejšie hlásenými príhodami boli hypotenzia a hypertenzia. Počas infúzie boli hlásené prípady arytmie stupňa 3 alebo 4 (vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie) a angina pectoris. Počas udržiavacej liečby bola incidencia kardiálnych porúch stupňa 3/4 porovnateľná medzi pacientmi liečenými rituximabom a pozorovaním. Kardiálne príhody boli hlásené ako závažné nežiaduce udalosti (vrátane fibrilácie predsiení, infarktu myokardu, zlyhania ľavej srdcovej komory, ischémie myokardu) u 3 % pacientov liečených rituximabom v porovnaní s < 1 % na pozorovaní. V štúdiách hodnotiacich rituximab v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia kardiálnych arytmií stupňa 3 a 4, hlavne supraventrikulárnych arytmií ako tachykardia a predsieňový flutter/fibrilácia vyššia v skupine R-CHOP (14 pacientov, 6,9 %) v porovnaní so skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všetky tieto arytmie sa vyskytli buď v súvislosti s infúziou rituximabu, alebo boli spojené s predispozičnými faktormi ako horúčka, infekcia, akútny infarkt myokardu alebo predchádzajúcim respiračným a kardiovaskulárnym ochorením. Medzi skupinami R-CHOP a CHOP sa nepozoroval žiaden rozdiel v incidencii iných kardiálnych príhod stupňa 3 a 4 vrátane srdcového zlyhania, ochorenia myokardu a manifestácií ochorenia koronárnych artérií. Pri liečbe CLL bola celková incidencia porúch srdca stupňa 3 alebo 4 nízka aj v štúdií prvej línie (4 % R-FC, 3 % FC), aj v štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL (4 % R-FC, 4 % FC).

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, niektoré boli 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 štúdií prvej línie (4 % R-FC, 4 % FC), aj v štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL (3 % R-FC, 3 % FC).

Boli nahlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)/syndrómu reverzibilnej 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 spontánných 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

Starší pacienti (≥ 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 ADR počas opakovanej liečby s ďalšími cyklami

rituximabu bolo podobné ako percento pacientov, u ktorých boli hlásené ADR po počiatkovej expozícii (ADR akéhokoľvek stupňa a stupňa 3/4).

Subpopulácie pacientov – rituximab v kombinovanej liečbe

Starší pacienti (≥ 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/refraktárnou CLL.

Súhrn bezpečnostného profilu (reumatoidná artritída)

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

Bezpečnostný profil rituximabu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou (RA) je zhrnutý v nižšie uvedených častiach. V klinických skúšaní viac než 3 100 pacientov absolvovalo najmenej jeden liečebný cyklus a títo pacienti boli sledovaní po obdobie od 6 mesiacov do vyše 5 rokov; približne 2 400 pacientov absolvovalo dva alebo viac liečebných cyklov, pričom viac než 1 000 absolvovalo 5 alebo viac cyklov. Informácie o bezpečnosti zhromaždené počas postmarketingových skúseností sú odrazom očakávaného profilu nežiaducich reakcií, aký bol pozorovaný v klinických skúšaní s rituximabom (pozri časť 4.4).

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

Trieda organových systémov	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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	³ reakcie súvisiace s podaním infúzie (hypertenzia nauzea,		³ reakcie súvisiace s podaním infúzie (generalizovaný edém,		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	vyrážka, pyrexia, pruritus, urtikária, dráždenie v hrdle, návaly tepla, hypotenzia, rinitída, zimnica, tachykardia, únava, orofaryngálna bolesť, periférny edém, erytém)		bronchospazmus, sipot, opuch hrtanu, angioneurotický edém, generalizované svrbenie, anafylaxia, anafylaktoidná reakcia)		
Poruchy metabolizmu a výživy		hypercholesterolémia			
Psychické poruchy		depresia, úzkosť			
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	parestézia, migréna, závraty, ischias			
Poruchy srdca				angina pectoris, fibrilácia predsiení, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu	atriálny flutter
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia, hnačka, gastroezofágálny reflux, ulcerácia úst, bolesť v hornej oblasti brucha			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopecia			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 laboratórnych 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.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Najčastejšie ADR po podaní rituximabu v klinických štúdiách boli IRR. 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. Ne pozorovali 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 mieru 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 užívaní rituximabu pri liečbe autoimunitných 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 posteriornej encefalopatie (PRES)/syndrómu reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS). Prejavy a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesť 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.

Súhrn bezpečnostného profilu (granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída)

V klinickom skúšaní pri granulomatóze s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitíde bolo 99 pacientov liečených rituximabom (375 mg/m², raz týždenne počas 4 týždňov) a glukokortikoidmi (pozri časť 5.1).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

ADRs uvedené v tabuľke 3 boli všetky nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 5\%$ v skupine s rituximabom.

Tabuľka 3 Nežiaduce liekové reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov dostávajúcich rituximab a s vyššou frekvenciou ako porovnávacia skupina v pívotnej klinickej štúdii 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	15 %
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Znížený hemoglobín	6 %

Popis vybraných nežiaducich liekových reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

IRR v klinickom skúšaní GPA a MPA sa definovali ako akákoľvek nežiaduca udalosť vyskytujúca sa v priebehu 24 hodín od infúzie a považovaná skúšajúcnymi za súvisiacu s infúziou u populácie hodnotenej z dôvodu bezpečnosti. Deväťdesiatdva pacientov bolo liečených rituximabom a u 12 % sa objavila aspoň jedna IRR. Všetky IRR boli 1. alebo 2. stupňa podľa CTC. Najčastejšie IRR 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.

Infekcie

U 99 pacientov liečených rituximabom 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 %.

Malignity

Incidenca malignity u pacientov liečených rituximabom v klinickej štúdii GPA a MPA bola 2,00 na 100 pacientorokov pri uzavretí štúdie (keď posledný pacient ukončil obdobie sledovania). Na základe standardizovanej incidence, sa incidencia malignít podobala tej, ktorá bola predtým zaznamenaná u pacientov s vaskulitídou súvisiacou s ANCA.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Srdcové udalosti sa 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 posteriornej encefalopatie (PRES)/syndrómu reverzibilnej posteriornej 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 pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou liečených rituximabom. Po 6 mesiacoch v aktívne kontrolovanom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom skúšaní non-inferiority, v skupine s rituximabom, 27 %, 58 % a 51 % pacientov 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. U pacientov s nízkym IgA, IgG alebo IgM nebola žiadna zvýšená miera celkových infekcií alebo závažných infekcií.

Neutropénia

V aktívne kontrolovanom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom skúšaní non-inferiority rituximabu pri granulomatóze s polyangiitídou a mikroskopickej polyangiitíde sa u 24 % pacientov v skupine s rituximabom (jedna liečebná kúra) a u 25 % 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. Vplyv viacerých liečebných kúr rituximabu na vývin neutropénie u pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou sa v klinických skúšaniach neskúmal.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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 (2 250 mg/m²), ktorá bola testovaná v štúdií s postupným zvyšovaním dávky u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Neboli identifikované žiadne ďalšie zistenia z hľadiska bezpečnosti.

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.

Rituzena 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 zreých 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 neodtrháva sa z bunkového povrchu. CD20 necirkuluje v plazme ako voľný antigén, a preto nesúťažiu o väzbu 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 granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou 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 prejav 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 pôvodnom 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 mesiacov (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 štúdii dostávali tretí cyklus. Dvaja pacienti boli znova liečení dvakrát v štúdii. V štúdii u 60 opakovaných liečení bola ORR 38 % (IS₉₅ % 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR). Premietnutý medián TTP 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 4.

Tabuľka 4 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	Miera 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: 28,3 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

Miera OS – miera prežitia počas trvania analýzy

Difúzny non-Hodgkinov lymfóm veľkých B-buniek

V randomizovanom, otvorenom skúšaní dostávalo 399 predtým neliečených starších pacientov (vek 60 až 80 rokov) s difúznym lymfómom veľkých B-buniek štandardnú CHOP chemoterapiu (cyklofosfamid 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). Rituzena sa podávala v prvý deň liečebného cyklu.

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

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

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

Klinické laboratórne nálezy

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

Chronická lymfocytová leukémia

V dvoch otvorených, randomizovaných skúšaní bolo celkovo 817 predtým neliečených pacientov a 552 pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL randomizovaných pre liečbu FC chemoterapiou (fludarabín 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², deň 1-3) podávanou každé 4 týždne počas 6 cyklov, alebo pre liečbu rituximabom v kombinácii s FC (R-FC). Rituximab bol podávaný v dávke 375 mg/m² počas prvého cyklu jeden deň pred chemoterapiou a v dávke 500 mg/m² v 1. deň každého nasledujúceho liečebného cyklu. Zo štúdie s relapsujúcou/refraktérnou CLL boli vylúčení pacienti, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami alebo ktorí nereagovali (definované ako nedosiahnutie čiastočnej remisie aspoň po dobu 6 mesiacov) na liečbu fludarabinom alebo akýmkoľvek nukleozidovým analógom. Účinnosť sa analyzovala u celkovo 810 pacientov (403 R-FC, 407 FC) v štúdiu prvej línie (tabuľka 5a a tabuľka 5b) a u 552 pacientov (276 R-FC, 276 FC) v štúdiu s relapsujúcou/refraktérnou CLL (tabuľka 6).

V štúdiu prvej línie, po mediáne času sledovania 48,1 mesiaca bol medián prežívania bez progresie ochorenia 55 mesiacov v skupine liečenej R-FC a 33 mesiacov v skupine liečenej FC ($p < 0,0001$, long rank test). V analýze celkového prežívania sa ukázal signifikantný prínos v skupine liečenej R-FC v porovnaní so skupinou liečenou FC chemoterapiou samotnou ($p = 0,0319$, long rank test) (tabuľka 5a). Prínos s ohľadom na PFS bol zhodný pozorovaný u väčšiny podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatočného rizika ochorenia (t.j. Binet štádium A-C) (tabuľka 5b).

Tabuľka 5a 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 5b Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Štatistické miery rizika prežívania bez progresie ochorenia podľa Binet štádia
(ITT)-medián sledovania 48,1 mesiaca

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

IS: Interval spoľahlivosti

V štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL bol medián prežívania bez progresie ochorenia (primárny cieľ štúdie) 30,6 mesiaca v skupine R-FC a 20,6 mesiaca v skupine FC ($p = 0.0002$, long-rank test). Prospešnosť s ohľadom na PFS bola pozorovaná takmer u všetkých podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatového rizika ochorenia. Mierne ale nesignifikantné zlepšenie celkového prežívania bolo hlásené v skupine R-FC v porovnaní s FC.

Tabuľka 6 Liečba relapsujúcej/refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie – prehľad výsledkov účinnosti pre rituximab plus FC vs. FC samostatne (medián sledovania 25,3 mesiaca)

Parameter účinnosti	Kaplanov-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	20,8	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, CFI	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

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. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická skúsenosť s granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerovou) a mikroskopickou polyangiitídou

Celkovo 197 pacientov vo veku 15 rokov alebo starších so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (75 %) a mikroskopickou polyangiitídou (24 %) bolo zahrnutých a liečených v randomizovanom, dvojito zaslepenom, 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 azatioprinom 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 cyklofosfamid pre úplnú remisiu (complete remission - CR) po 6 mesiacoch (tabuľka 7).

Účinnosť sa pozorovala u pacientov s novodiagnostikovaným ochorením aj u pacientov s recidivujúcim ochorením (tabuľka 8).

Tabuľka 7 Percento 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 8 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 azatioprinom 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.

Opakovaná liečba rituximabom

Na základe uváženia skúšajúceho dostalo 15 pacientov druhú liečebnú kúru rituximabom na liečbu relapsu aktivity ochorenia, ktorý sa vyskytol medzi 6 a 18 mesiacmi po prvej liečebnej kúre rituximabom. Obmedzené údaje z tohto skúšania znemožňujú urobiť akýkoľvek záver týkajúci sa účinnosti následných liečebných kúr rituximabom u pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou.

Pokračujúca imunosupresívna liečba môže byť zvlášť vhodná u pacientov, u ktorých je riziko relapsu (napr. s anamnézou skorších relapsov a granulomatózou s polyangiitídou alebo u pacientov s rekonštitúciou B-lymfocytov zároveň s PR3-ANCA pri monitoringu). V prípade dosiahnutia remisie pri liečbe rituximabom sa môže zväziť pokračovanie imunosupresívnej liečby ako prevencie relapsu. Účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečbou rituximabom zatiaľ nebola stanovená.

Laboratórne vyšetrenia

Celkovo 23/99 (23 %) pacientov liečených rituximabom v skúšaní malo pozitívne výsledky HACA do 18 mesiacov. Žiaden z 99 pacientov liečených rituximabom nemal pri skríningu pozitívitu HACA. Klinický význam tvorby HACA u pacientov liečených rituximabom nie je jasný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Non-Hodgkinov lymfóm

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 5,1 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 podieľal 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.

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

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

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

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov u 97 pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou, ktorí dostávali 375 mg/m² rituximabu raz týždenne po 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. Zdá sa, že FK parametre rituximabu boli u týchto pacientov podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
dihydrát trinátriumcitrátu
polysorbát 80
voda na injekciu

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 nariedení

Pripravený infúzny roztok rituximabu 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

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

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1206/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA 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/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE SÚRŽE**
- 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.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Kórejská republika

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

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**

Neonkologické indikácie:

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

Informáciu o lieku
Informáciu pre lekára
Informáciu pre pacienta
Kartu pre pacienta

Informácia pre lekára k Rituzene 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 Rituzenou 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 Rituzenou 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 Rituzene 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 Rituzene pri neonkologických indikáciách má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

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

Onkologické indikácie:

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

Informácie o lieku,
Informácie pre lekára.

Informácie pre lekára o lieku Rituzena 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.

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**

Rituzena 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.

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 DOHLADU 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/1/17/1206/002

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 PODANIA

Rituzena 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**

Rituzena 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.

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 DOHLADU 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/1/17/1206/001

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 PODANIA

Rituzena 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 Rituzene pre pacientov s neonkologickými ochoreniami</u>	Čo ešte potrebujem vedieť?
Prečo som dostal túto kartu? Tento liek môže zvyšovať vašu náchylnosť na infekcie. Táto karta vám povie: • Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Rituzenu • Aké sú prejavy infekcie • Čo máte urobiť, ak si myslíte, že ste sa mohli nakaziť infekciou. Na zadnej strane je miesto pre vaše meno a meno vášho lekára a jeho telefónne číslo.	Rituzena 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.
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 Rituzenu. Túto kartu noste so sebou ešte 2 roky po vašej poslednej dávke Rituzeny. Je to z dôvodu, že vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj niekoľko mesiacov po podaní vášho lieku.	Ak sa u vás vyskytne niečo z uvedeného, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Máte ich tiež informovať o vašej liečbe Rituzenou.
Kedy nesmiem dostať Rituzenu? Rituzenu 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.	Kde môžem získať viac informácií? Viac informácií si pozrite v písomnej informácii pre používateľa Rituzeny.
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	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 Rituzenou.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rituzena 100 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 Rituzena a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rituzenu
3. Ako používať Rituzenu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rituzenu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rituzena a na čo sa používa

Čo je Rituzena

Rituzena obsahuje liečivo „rituximab“. Je to typ bielej krvi nazývanej „monoklonálna protilátka“. Je navrhnutá tak, že priľne na typ bielej krvinky nazývanej B-lymfocyt. Priľnutím na povrch tejto krvinky spôsobí rituximab jej zánik.

Na čo sa Rituzena používa

Rituzena sa môže používať na liečbu niekoľkých odlišných ochorení u dospelých. Váš lekár môže predpísať Rituzenu na liečbu

a) non-Hodgkinovho lymfómu

Je to ochorenie lymfatického tkaniva (súčasť imunitného systému), ktoré postihuje B-lymfocyty. Rituzena sa môže používať samotná alebo s ďalšími liekmi nazývanými „chemoterapia“.

b) chronickej lymfocytovej leukémie

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

c) granulomatózy s polyangiitídou alebo mikroskopickej polyangiitídy

Rituzena sa používa na vyvolanie remisie pri granulomatóze s polyangiitídou (predtým nazývanej Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickej polyangiitíde a užíva 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.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rituzenu

Nepoužívajte Rituzenu, 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 alebo mikroskopickú polyangiitídu.

Rituzenu 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 Rituzenu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Rituzenu, 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 Rituzena 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 Rituzenu. Je možné, že bude potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby Rituzenou osobitnú starostlivosť.

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

- ak si myslíte, že máte infekciu, dokonca i miernu ako je prechladnutie. Bunky, ktoré sú ovplyvnené Rituzenou, pomáhajú v boji s infekciou a predtým ako vám podajú Rituzenu 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 pri cestovaní do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podávať v rovnakom čase ako Rituzena alebo mesiac po tom, čo vám podajú Rituzenu. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním Rituzeny zaočkovaný.

Deti a dospievajúci

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. Je to z dôvodu, že nie je veľa informácií o použití Rituzeny u detí a mladých ľudí.

Iné lieky a Rituzena

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 lekárske predpis a liekov rastlinného pôvodu. Je to z dôvodu, že Rituzena môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky. Takisto niektoré ďalšie lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Rituzena.

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 Rituzenu. Je to z dôvodu, že u niektorých ľudí dochádza počas podávania Rituzeny k poklesu krvného tlaku.
- ak ste niekedy užívali lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém - ako napríklad chemoterapiu

alebo imunosupresívne lieky (lieky potláčajúce imunitný systém).

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

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 Rituzena môže prechádzať placentou a môže poškodiť vaše dieťa.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako používať Rituzenu

Ako sa tento liek podáva

Rituzenu 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.

Rituzenu vám vždy podajú infúziou (vnútrožilovou infúziou).

Lieky podané pred každým podaním Rituzeny

Predtým ako vám podajú Rituzenu, 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 Rituzenu*
Rituzenu vám podajú raz týždenne počas 4 týždňov. Opakované cykly liečby Rituzenou sú možné.
- *Ak dostávate Rituzenu s chemoterapiou*
Rituzenu vám podajú v ten istý deň ako vašu chemoterapiu. Zvyčajne sa podáva raz za 3 týždne, celkovo 8-krát.

b) Ak sa liečite na chronickú lymfocytovú leukémiu

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

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

Pri liečbe Rituzenou sa používajú štyri samostatné infúzie, ktoré sa podávajú v týždenných intervaloch. Liek obsahujúci kortikosteroid sa zvyčajne podáva injekciou pred začatím liečby Rituzenou. Liek obsahujúci kortikosteroid, ktorý sa podáva cez ústa, vám môže váš lekár predpísať kedykoľvek na liečbu vášho ochorenia.

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 prvej infúzie alebo do prvých 2 hodín od podania prvej infúzie sa u vás môže objaviť horúčka, zimnica a triaška. Menej často sa môže u niektorých pacientov vyskytovať bolesť v mieste podania infúzie, pľuzgiere na koži, svrbenie, nevoľnosť, únava, bolesť hlavy, ťažkosti s dýchaním, 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 na infúziu sa môžu zhoršiť. **Povedzte ihneď osobe, ktorá vám podáva infúziu**, ak sa u vás 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 príznaky prejdú alebo sa zlepšia. Vyskyt týchto reakcií je menej pravdepodobný po druhej infúzii. Váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu Rituzenou ukončí, ak sú tieto reakcie závažné.

Infekcie

Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás 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 Rituzenou 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“.

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 máte ktorýkoľvek z týchto príznakov.**

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

a) Ak sa liečite na non-Hodgkinov lymfóm alebo na chronickú lymfocytovú leukémiu

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

- bakteriálne alebo vírusové infekcie, zápal priedušiek (bronchitída)
- nízky počet bielych krviniek, niekedy s horúčkou, 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 spojivky (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, trnajúce, prejavy 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 radosť z obvyklých činností, nervozita
- problémy s chuťou - napríklad zmena vnímania 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, 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

b) Ak sa 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
- upchaný nos
- stuhnuté alebo bolestivé svaly
- bolesť svalov alebo bolesť rúk alebo chodidiel
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- nízky počet krvných doštičiek v krvi
- zvýšenie množstva draslíka v krvi
- zmeny v rytme srdca alebo rýchlejší tlkot srdca ako normálne.

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

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

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

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 Rituzenu

Tento liek uchovávať 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.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávať 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 Rituzena obsahuje

- Účinná zložka Rituzeny sa nazýva rituximab. Injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu. Každý ml koncentrátu obsahuje 10 mg rituximabu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, dihydrát trinátriumcitrátu, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Rituzena a obsah balenia

Rituzena je číry, bezfarebný roztok, ktorý sa dodáva vo forme infúzneho koncentrátu v sklenenej liekovke. Balenie s 2 injekčnými liekovkami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

a

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

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

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

België/Belgique/Belgien
Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България
EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

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

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

Lietuva
EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg
Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

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

Malta
Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 227411741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

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: +351 214 200 200

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: +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>.

Písomná informácia pre používateľa

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

1. Čo je Rituzena a na čo sa používa

Čo je Rituzena

Rituzena obsahuje liečivo „rituximab“. Je to typ bielkoviny nazývanej „monoklonálna protilátka“. Je navrhnutá tak, že priľne na typ bielej krvinky nazývanej B-lymfocyt. Priľnutím na povrch tejto krvinky spôsobí rituximab jej zničenie.

Na čo sa Rituzena používa

Rituzena sa môže používať na liečbu niekoľkých odlišných ochorení u dospelých. Váš lekár môže predpísať Rituzenu na liečbu:

a) non-Hodgkinovho lymfómu

Je to ochorenie lymfatického tkaniva (súčasť imunitného systému), ktoré postihuje B-lymfocyty. Rituzena sa môže podávať samotná alebo s ďalšími liekmi nazývanými „chemoterapia“.

b) chronickej lymfocytovej leukémie

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

c) granulomatózy s polyangiitídou alebo mikroskopickej polyangiitídy

Rituzena sa používa na vyvolanie remisie pri granulomatóze s polyangiitídou (predtým nazývanej Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickej polyangiitíde a užíva 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.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rituzenu

Nepoužívajte Rituzenu, 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 alebo mikroskopickú polyangiitídu.

Rituzenu 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 Rituzenu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Rituzenu, 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 Rituzena 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 Rituzenu. Je možné, že bude potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby Rituzenou osobitnú starostlivosť.

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

- ak si myslíte, že máte infekciu, dokonca i miernu ako je prechladnutie. Bunky, ktoré sú ovplyvnené Rituzenou, pomáhajú v boji s infekciou a predtým ako vám podajú Rituzenu 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 pri cestovaní do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podávať v rovnakom čase ako Rituzena alebo mesiace po tom, čo vám podajú Rituzenu. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním Rituzeny zaočkovaný.

Deti a dospievajúci

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. Je to z dôvodu, že nie je veľa informácií o použití Rituzeny u detí a mladých ľudí.

Iné lieky a Rituzena

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

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 Rituzenu. Je to z dôvodu, že u niektorých ľudí dochádza počas podávania Rituzeny 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 Rituzenu.

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 Rituzena môže prechádzať placentou a môže poškodiť vaše dieťa.

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

Počas liečby Rituzenou nedojčíte. Nedoďte počas 12 mesiacov po podaní vašej poslednej dávky Rituzeny. Je to z dôvodu, že Rituzena môže prechádzať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako používať Rituzenu

Ako sa tento liek podáva

Rituzenu 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.

Rituzenu vám vždy podajú infúziou (vnútrožilovou infúziou).

Lieky podané pred každým podaním Rituzeny

Predtým ako vám podajú Rituzenu, 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 Rituzenu*
Rituzenu vám podajú raz týždenne počas 4 týždňov. Opakované cykly liečby Rituzenou sú možné.
- *Ak dostávate Rituzenu s chemoterapiou*
Rituzenu vám podajú v ten istý deň ako vašu chemoterapiu. Zvyčajne sa podáva raz za 3 týždne, celkovo 8-krát.

b) Ak sa liečite na chronickú lymfocytovú leukémiu

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

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

Pri liečbe Rituzenou sa používajú štyri samostatné infúzie, ktoré sa podávajú v týždenných intervaloch. Liek obsahujúci kortikosteroid sa zvyčajne podáva injekciou pred začatím liečby Rituzenou. Liek obsahujúci kortikosteroid, ktorý sa podáva cez ústa, vám môže váš lekár predpísať kedykoľvek na liečbu vášho ochorenia.

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 prvej infúzie alebo do prvých 2 hodín od podania prvej infúzie sa u vás môže objaviť horúčka, zimnica a triaška. Menej často sa môže u niektorých pacientov vyskytovať bolesť v mieste podania infúzie, pľuzgierie na koži, svrbenie, nevoľnosť, únava, bolesť hlavy, ťažkosti s dýchaním, 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 na infúziu sa môžu zhoršiť. **Povedzte ihneď osobe, ktorá vám podáva infúziu**, ak sa u vás 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 príznaky prejdú alebo sa zlepšia. Výskyt týchto reakcií je menej pravdepodobný po druhej infúzii. Váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu Rituzenou ukončí, ak sú tieto reakcie závažné.

Infekcie

Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky 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 Rituzenou 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“.

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 máte ktorýkoľvek z týchto príznakov.**

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

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

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

- bakteriálne alebo vírusové infekcie, zápal priedušiek (bronchitída)
- nízky počet bielych krviniek, niekedy s horúčkou, 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 spojivky (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 (bronchospasmus), 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 lýtov alebo svalov, bolesť chrbta a šije
- celkový pocit nepohody alebo znepokojenia alebo únavy, triaška, prejavy 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 monoklonálne 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, 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

b) Ak sa 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
- upchaný nos
- stuhnuté alebo bolestivé svaly
- bolesť svalov alebo bolesť rúk alebo chodidiel
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- nízky počet krvných doštičiek v krvi
- zvýšenie množstva draslíka v krvi
- zmeny v rytme srdca alebo rýchlejší tlkot srdca ako normálne.

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

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

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

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 Rituzenu

Tento liek uchovávať 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.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávať 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 Rituzena obsahuje

- Účinná zložka Rituzeny sa nazýva rituximab. Injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu. Každý ml koncentrátu obsahuje 10 mg rituximabu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, dihydrát trinátriumcitrátu, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Rituzena a obsah balenia

Rituzena je číry, bezfarebný roztok, ktorý sa dodáva vo forme infúzneho koncentrátu v sklenenej liekovke. 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

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

a

Units 2100, 2110, 2101, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, Spojené kráľovstvo

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 CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България
EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

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

Lietuva
EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg
Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

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

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. Papaefiliou Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

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: +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>.