

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Truxima 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
Truxima 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Truxima 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje rituximabum 100 mg.

Truxima 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje rituximabum 500 mg.

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimérická myši/lidská monoklonální protilátka. Jde o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšičího původu. Protilátka je produkována suspenzí uměle kultivovaných savčích buněk (ovariální buňky čínských křečků) a je purifikována afinitní chromatografií a iontoměničem. Případně přítomné viry jsou v průběhu výroby odstraněny a inaktivovány.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje 2,3 mmol (52,6 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje 11,5 mmol (263,2 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok s pH 6,3 – 6,8 a osmolalitou 329 – 387 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Truxima se používá k léčbě dospělých pacientů v následujících indikacích:

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

Přípravek Truxima je indikován k léčbě dosud neléčených dospělých pacientů s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií.

Udržovací léčba přípravkem Truxima je indikována k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu.

Přípravek Truxima v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem III.-IV. klinického stádia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemorezistentní.

Přípravek Truxima je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon) indikován k léčbě dospělých pacientů s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným nehodgkinským maligním lymfomem z B buněk.

Přípravek Truxima je v kombinaci s chemoterapií indikován k léčbě pediatrických pacientů (ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), Burkittovým lymfomem (BL)/Burkittovou leukémií (akutní leukémie ze zralých B lymfocytů) (BAL) nebo atypickým Burkittovým lymfomem („Burkitt-like“, BLL).

Chronická lymfocytární leukémie (CLL)

Přípravek Truxima je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní CLL. K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti u pacientů dříve léčených monoklonálními protilátkami včetně přípravku Truxima nebo u pacientů nereagujících na předchozí léčbu přípravkem Truxima a chemoterapií.

Viz bod 5.1 pro další informace.

Revmatoidní artritida

Přípravek Truxima je v kombinaci s methotrexátem indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří na léčbu dalšími chorobu modifikujícími antirevmatickými léčivými přípravky (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), včetně jedné či více terapií inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF, tumour necrosis factor), odpovídali nedostatečně nebo léčbu netolerovali.

Bylo prokázáno, že přípravek Truxima, pokud se podává v kombinaci s methotrexátem, snižuje rychlost progresu kloubního poškození, měřeného pomocí RTG vyšetření, a zlepšuje fyzické funkce.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Přípravek Truxima je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k léčbě dospělých pacientů se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Přípravek Truxima je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k indukci remise u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s těžkou, aktivní GPA (Wegenerova granulomatóza) a MPA.

Pemphigus vulgaris

Přípravek Truxima je indikován k léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým pemphigus vulgaris.

4.2 Dávkování a způsob podání

Rituximab má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného zdravotnického pracovníka a v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci (viz bod 4.4).

Premedikace a profylaktické medikace

Před každým podáním rituximabu je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří antipyretikum a antihistaminikum, např. paracetamol a difenhydramin.

U dospělých pacientů s ne Hodgkinským lymfomem a chronickou lymfocytární leukémií má být zvážena premedikace glukokortikoidy, pokud není rituximab podáván v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím glukokortikoidy.

Pediatrickým pacientům s ne Hodgkinským lymfomem má být 30 až 60 minut před zahájením infuze rituximabu podána premedikace paracetamolem a H1 antihistaminikem (= difenhydramin nebo ekvivalent). Kromě toho má být podán prednison podle pokynů v tabulce 1.

K omezení rizika syndromu nádorového rozpadu je u pacientů s CLL doporučována profylaxe

dostatečnou hydratací a podáním urikostatik, zahájena 48 hodin před začátkem léčby. U pacientů s CLL s počtem lymfocytů vyšším než $25 \times 10^9/l$ je doporučováno intravenózní podání prednisonu / prednisolonu v dávce 100 mg krátce před infuzí rituximabu, aby se snížil výskyt a závažnost akutní reakce na infuzi a/nebo syndromu z uvolnění cytokinů.

U pacientů s revmatoidní artritidou, GPA nebo MPA nebo pemphigus vulgaris je třeba ke snížení incidence a závažnosti reakcí souvisejících s infuzí podat premedikaci 100 mg methylprednisolonu intravenózně 30 minut před podáním každé infuze rituximabu.

U dospělých pacientů s GPA nebo MPA se doporučuje intravenózní podání methylprednisolonu po dobu 1 až 3 dnů v dávce 1000 mg denně před podáním první infuze rituximabu (poslední dávku methylprednisolonu lze podat ve stejný den jako první infuzi rituximabu). Na intravenózní léčbu má navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (celková denní dávka nesmí přesáhnout 80 mg a snižuje se tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné) a to v průběhu 4týdenní indukční léčby rituximabem i po jejím ukončení.

U dospělých pacientů s GPA/MPA nebo pemphigus vulgaris se během léčby rituximabem a po ní doporučuje profylaxe pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii* (PJP) podle místních klinických doporučení.

Pediatriká populace

U pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se mají před první intravenózní infuzí rituximabu intravenózně podat tři denní dávky methylprednisolonu 30 mg/kg/den (maximálně 1 g/den) k léčbě příznaků těžké vaskulitidy. Před první intravenózní infuzí rituximabu lze podat intravenózně až tři další denní dávky methylprednisolonu 30 mg/kg.

Na intravenózní léčbu methylprednisolonem má navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (maximálně 60 mg/den), která má být snižována tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné (viz bod 5.1).

U pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se během léčby rituximabem a po ní, podle potřeby, doporučuje profylaxe pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

Dávkování

Nehodgkinské lymfomy

Folikulární lymfom

Kombinovaná léčba

Doporučená dávka rituximabu v kombinaci s chemoterapií v rámci indukční léčby pacientů s dosud neléčeným nebo relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem je: 375 mg/m^2 tělesného povrchu v každém cyklu, až do celkového počtu 8 cyklů.

Rituximab má být podáván v den 1 každého cyklu chemoterapie, po nitrožilním podání glukokortikoidu, pokud je součástí chemoterapeutického režimu.

Udržovací léčba

- Dosud neléčený folikulární lymfom

Doporučená dávka rituximabu v udržovací léčbě pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 375 mg/m^2 plochy tělesného povrchu jednou za 2 měsíce (zahájení udržovací léčby 2 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresu nemoci či nejdéle po dobu dvou let (12 infuzí celkem).

- Relabující/refrakterní folikulární lymfom

Doporučená dávka rituximabu v udržovací léčbě pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 375 mg/m^2 plochy tělesného povrchu jednou za 3 měsíce (zahájení udržovací léčby 3 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresu nemoci či

nejdéle po dobu dvou let (8 infuzí celkem).

Monoterapie

- Relabující/refrakterní folikulární lymfom

Doporučená dávka rituximabu v monoterapii při indukční léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem stadia III-IV, jejichž nádor je chemorezistentní, či kteří se nacházejí v druhém či dalším relapsu po předchozí chemoterapii, je: 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, podávaná jako intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů.

Pro opakovanou léčbu rituximabem v monoterapii u pacientů, kteří odpověděli na předchozí léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu monoterapií rituximabem, je doporučená dávka: 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, podávaná jako nitrožilní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů (viz bod 5.1).

Difúzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B buněk u dospělých pacientů

Rituximab má být použit v kombinaci s chemoterapií CHOP. Doporučená dávka přípravku, 375 mg/m² tělesného povrchu, se podává 1. den každého z 8 chemoterapeutických cyklů po intravenózní aplikaci glukokortikoidu, který je součástí režimu CHOP. Bezpečnost a účinnost rituximabu v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy v léčbě difúzního B-velkobuněčného lymfomu nebyly dosud stanoveny.

Úprava dávkování v průběhu léčby

Redukce dávkování rituximabu není doporučena. Při kombinaci rituximabu s chemoterapií CHOP mohou být chemoterapeutika redukována podle standardních pravidel.

Chronická lymfocytární leukemie

Doporučená dávka rituximabu v kombinaci s chemoterapií u dříve neléčených a relabujících/refrakterních pacientů je 375 mg/m² tělesného povrchu v den 0 prvního cyklu léčby následovaná dávkou 500 mg/m² tělesného povrchu podávanou v den 1 každého z následujících celkem 6 cyklů léčby. Chemoterapie by měla být podávána po infuzi rituximabu.

Revmatoidní artritida

Pacientům léčeným rituximabem musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta. Cyklus léčby spočívá v podání dvou intravenózních infuzí 1000 mg rituximabu. Doporučená dávka 1000 mg rituximabu podaná intravenózní infuzí je následována druhou intravenózní infuzí 1000 mg o dva týdny později.

Nutnost dalších cyklů léčby je třeba zhodnotit za 24 týdnů po předchozím cyklu. Opakovanou léčbu je třeba zahájit tehdy, pokud reziduální aktivita onemocnění přetrvává, v opačném případě je třeba opakování léčby odložit až do návratu aktivity onemocnění.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 16-24 týdnů úvodního léčebného cyklu. U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádné známky prospěchu z léčby, je třeba pokračování v léčbě pečlivě zvážit.

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Pacientům léčeným rituximabem musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta.

Indukce remise u dospělých

Doporučené dávkování rituximabu při indukci remise v léčbě u dospělých pacientů s GPA a MPA je 375 mg/m² plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů (celkem 4 infuze).

Udržovací léčba dospělých

Po indukci remise rituximabem má být udržovací léčba u dospělých pacientů s GPA a MPA zahájena nejdříve 16 týdnů po poslední infuzi rituximabu.

Po indukci remise jinými standardními imunosupresivy má být udržovací léčba rituximabem zahájena během 4týdenního období, které následuje po remisi onemocnění.

Rituximab má být podáván jako dvě intravenózní infuze 500 mg s odstupem dvou týdnů, a poté jedna intravenózní infuze 500 mg každých 6 měsíců. Pacienti mají dostávat rituximab nejméně 24 měsíců po dosažení remise (absence klinických projevů a příznaků). U pacientů, kteří mohou mít vyšší riziko relapsu, má být zvážena delší udržovací léčba rituximabem, a to až po dobu 5 let.

Pemphigus vulgaris

Pacienti léčení rituximabem musí při každé infuzi dostat Kartu pro pacienta.

Doporučené dávkování rituximabu v léčbě pemphigus vulgaris je 1000 mg podaných intravenózní infuzí, následovaných s odstupem 2 týdnů druhou intravenózní infuzí v dávce 1000 mg v kombinaci s postupným vysazováním glukokortikoidů.

Udržovací léčba

Udržovací intravenózní infuze 500 mg má být podána ve 12. a 18. měsíci, a pak v případě potřeby každých 6 měsíců, na základě klinického zhodnocení.

Léčba relapsu

V případě relapsu mohou pacienti dostat intravenózně 1000 mg. Lékař má zároveň na základě klinického zhodnocení zvážit opětovné nasazení nebo zvýšení dávky glukokortikoidu.

Další infuzi lze podat nejdříve 16 týdnů po předchozí infuzi.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku > 65 let) není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Nehodgkinský lymfom

U pediatrických pacientů ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL má být rituximab použit v kombinaci se systémovou chemoterapií v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“), (viz tabulky 1 a 2). Rituximab se podává intravenózní infuzí v doporučené dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla. Kromě úprav dávkování podle plochy povrchu těla se nevyžadují žádné úpravy dávkování.

Bezpečnost a účinnost léčby rituximabem u pediatrických pacientů ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let v jiných indikacích než u dosud neléčeného pokročilého CD20 pozitivního DLBCL/BL/BAL/BLL nebyly dosud stanoveny. U pacientů mladších než 3 roky jsou dostupné pouze omezené údaje. Další informace viz bod 5.1.

Rituximab nemá být používán u pediatrických pacientů od narození do < 6 měsíců s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (viz bod 5.1).

Tabulka 1 Dávkování rituximabu při podání pediatrickým pacientům s ne Hodgkinským lymfomem

Cyklus	Den léčby	Pokyny k podání
Prefáze (COP)	Bez podání rituximabu	-
Indukční cyklus 1 (COPDAM1)	Den -2 (odpovídající dni 6 prefáze) 1. infuze rituximabu	Během 1. indukčního cyklu se prednison podává jako součást chemoterapeutického režimu a má být podán před rituximabem.
	Den 1 2. infuze rituximabu	Rituximab se podává 48 hodin po první infuzi rituximabu.
Indukční cyklus 2 (COPDAM2)	Den -2 3. infuze rituximabu	Ve 2. indukčním cyklu se při podání rituximabu nepodává prednison.
	Den 1 4. infuze rituximabu	Rituximab se podává 48 hodin po třetí infuzi přípravku Truxima.
Konsolidační cyklus 1 (CYM/CYVE)	Den 1 5. infuze rituximabu	Při podání rituximabu se nepodává prednison.
Konsolidační cyklus 2 (CYM/CYVE)	Den 1 6. infuze rituximabu	Při podání rituximabu se nepodává prednison.
Udržovací cyklus 1 (M1)	Den 25 až 28 konsolidačního cyklu 2 (CYVE) Bez podání rituximabu	Začíná po normalizaci periferního krevního obrazu po konsolidačním cyklu 2 (CYVE) při hodnotě ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l a počtu krevních destiček > 100 x 10 ⁹ /l.
Udržovací cyklus 2 (M2)	Den 28 udržovacího cyklu 1 (M1) Bez podání rituximabu	-

ANC = absolutní počet neutrofilů; COP = cyklofosfamid, vinkristin, prednison; COPDAM = cyklofosfamid, vinkristin, prednison, doxorubicin, methotrexát; CYM = cytarabin (aracytin, Ara-C), methotrexát; CYVE = cytarabin (aracytin, Ara-C), vepesid (VP-16).

Tabulka 2 Plán léčby pediatrických pacientů s ne Hodgkinským lymfomem: souběžná chemoterapie s rituximabem

Plán léčby	Stadium onemocnění	Pokyny k podání
Skupina B	Stadium III s vysokou hladinou LDH (> N x 2), stadium IV s negativním nálezem v CNS	Prefáze plus 4 cykly: 2 indukční cykly (COPADM) s HDMTX 3 g/m ² a 2 konsolidační cykly (CYM)
Skupina C	Skupina C1: BAL s negativním nálezem v CNS, stadium IV a BAL s pozitivním nálezem v CNS a s negativním nálezem v mozkomíšním moku	Prefáze plus 6 cyklů: 2 indukční cykly (COPADM) s HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolidační cykly (CYVE) a 2 udržovací cykly (M1 a M2)
	Skupina C3: BAL s pozitivním nálezem v mozkomíšním moku, stadium IV s pozitivním nálezem v mozkomíšním moku	
Po sobě jdoucí cykly mají být podány okamžitě po normalizaci krevního obrazu a zotavení pacienta; výjimku tvoří udržovací cykly, které se podávají s 28denním odstupem.		
BAL = Burkittova leukémie (akutní leukémie ze zralých B lymfocytů); CNS = centrální nervový systém; HDMTX = vysokodávkový methotrexát; LDH = laktátdehydrogenáza.		

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Indukce remise

Doporučené dávkování rituximabu při indukci remise v léčbě u pediatrických pacientů s těžkou, aktivní GPA nebo MPA je 375 mg/m² plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů.

Bezpečnost a účinnost rituximabu u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 2 až < 18 let) v jiných indikacích než těžké, aktivní GPA nebo MPA nebyly dosud stanoveny.

Rituximab nemá být používán u pediatrických pacientů do 2 let s těžkou, aktivní GPA nebo MPA kvůli možné neadekvátní imunitní odpovědi na dětská očkování vůči běžným očkovatelným dětským chorobám (např. spalničky, příušnice, zarděnky a dětská obrna) (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Truxima je určen k intravenóznímu podání.

Připravený roztok přípravku Truxima musí být podáván ve formě intravenózní infuze samostatnou infuzní hadičkou. Neaplikujte připravený infuzní roztok jako intravenózní injekci nebo bolus.

Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na možnost rozvoje syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacientům, u nichž dojde k rozvoji těžkých reakcí, především těžké dušnosti, bronchospasmu nebo hypoxie, musí být infuze okamžitě zastavena. U pacientů s ne Hodgkinským lymfomem má být posouzena možnost vzniku syndromu nádorového rozpadu, mají být provedeny příslušné laboratorní testy a rentgenové vyšetření plic k průkazu možné plicní infiltrace. Podání infuzní terapie by u žádného pacienta nemělo být obnoveno dříve, než dojde k úplnému vymizení symptomů a k normalizaci laboratorních hodnot a RTG nálezu. Rychlost podání infuze přitom musí být poloviční nebo nižší než původní rychlost infuze. Pokud se znovu objeví stejné těžké nežádoucí účinky, musí být individuálně zváženo ukončení léčby.

Lehké až středně těžké reakce související s podáním infuze (viz bod 4.8) obvykle odpovídají na snížení rychlosti infuze. Rychlost infuze může být po úpravě symptomů opět zvýšena.

První infuze

Doporučená úvodní rychlost infuze je 50 mg/hod; po prvních 30 minutách může být postupně zvyšována o 50 mg/hod, a takto lze postupně pokračovat vždy po 30 minutách až do maximální rychlosti 400 mg/hod.

Následné infuze

Všechny indikace

Následné dávky rituximabu mohou být podávány úvodní rychlostí 100 mg/hod, a v 30minutových intervalech zvyšovány o 100 mg/hod až k nejvyšší rychlosti 400 mg/hod.

Pediatrickí pacienti s ne Hodgkinským lymfomem

První infuze

Doporučovaná počáteční rychlost infuze je 0,5 mg/kg/h (maximálně 50 mg/h); nedejde-li k hypersenzitivním reakcím ani k reakcím souvisejícím s infuzí, lze rychlost každých 30 minut zvýšit o 0,5 mg/kg/h až na maximální rychlost 400 mg/h.

Následující infuze

Následující infuze rituximabu lze podávat s počáteční rychlostí 1 mg/kg/h (maximálně 50 mg/h);

rychlost lze každých 30 minut zvýšit o 1 mg/kg/h až na maximální rychlost 400 mg/h.

Informace týkající se pouze revmatoidní artritidy

Další možnost následného, zrychleného režimu infuze

Pacientům, u kterých se nevyskytly závažné nežádoucí účinky související s infuzí při podání první nebo následné infuze v dávce 1000 mg rituximabu v rámci stanoveného plánu podávání, mohou být druhá a další následné infuze podány ve zrychleném režimu při použití stejné koncentrace jako u předchozích infuzí (4 mg/ml v objemu 250 ml). Počáteční rychlost infuze je 250 mg/hod prvních 30 minut a pak 600 mg/hod následujících 90 minut. Pokud je zrychlený režim infuze dobře snášen, tento režim infuze může být použit při podání následujících infuzí.

Pacientům, kteří mají klinicky významné kardiovaskulární onemocnění, včetně arytmií, nebo kteří měli závažné reakce na infuzi po jakékoli předchozí biologické léčbě nebo po rituximabu, nesmí být zrychlený režim infuze podán.

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace použití u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

Kontraindikace použití u revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou, mikroskopické polyangiitidy a pemphigus vulgaris

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

Těžké selhání srdce (třída IV dle New York Heart Association) nebo těžké, léčbou neupravené onemocnění srdce (další kardiovaskulární onemocnění, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Všem pacientům léčeným rituximabem z důvodu revmatoidní artritidy, GPA, MPA nebo pemphigus vulgaris musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta. Karta pro pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace pro pacienty týkající se možného zvýšení rizika infekcí, včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Ve velmi vzácných případech byla po užití rituximabu hlášena PML končící úmrtím. Pacienti musí být v pravidelných intervalech sledováni pro jakékoli nové nebo zhoršující se neurologické symptomy

nebo známky, které by mohly naznačovat PML. V případě podezření na PML musí být další podávání přípravku pozastaveno, dokud není diagnóza PML vyloučena. Lékař by měl vyhodnotit stav pacienta, aby bylo možno určit, zda příznaky ukazují na neurologickou dysfunkci, a v kladném případě, zda příznaky ukazují na PML. Dle klinické indikace má být zvážena konzultace s neurologem.

Při jakýchkoli pochybnostech mají být zvážena další vyšetření včetně magnetické rezonance, přednostně s kontrastem, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakované neurologické vyšetření.

Lékař má věnovat zvláštní pozornost symptomům, které naznačují PML, ale kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy). Pacientovi má být doporučeno, aby o léčbě informoval svého partnera nebo osobu, která o něho pečuje, protože ti si mohou všimnout příznaků, které sám nemocný nezaznamená.

Pokud dojde ke vzniku PML, podávání rituximabu musí být trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému u imunosuprimovaných pacientů s PML bylo možno pozorovat stabilizaci nebo zlepšení. Nadále není známo, zda časná detekce PML a ukončení léčby rituximabem může vést k podobné stabilizaci či zlepšení.

Nehodgkinské lymfomy a chronická lymfocytární leukemie

Reakce související s infuzí

Podání rituximabu je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozeznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí.

Tento soubor reakcí, které zahrnují syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu a anafylaktické či hypersenzitivní reakce, je popsán níže.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které byly fatální, při použití rituximabu pro intravenózní podání s nástupem během 30 minut až 2 hodin po zahájení první intravenózní infuze rituximabu. Ty byly charakterizovány plicními příhodami a v některých případech zahrnovaly rychlý rozpad nádoru s rysy syndromu nádorového rozpadu, navíc horečku, zimnici, ztuhlost, hypotenzi, kopřivku, angioedém a další symptomy (viz bod 4.8).

Těžký syndrom z uvolnění cytokinů je charakterizován těžkou dušností, často doprovázenou bronchospazmem a hypoxií, dále horečkou, zimnicí, ztuhlostí, kopřivkou a angioedémem. Tento syndrom může být spojen s některými příznaky syndromu nádorového rozpadu, jako jsou hyperurikemie, hyperkalemie, hypokalcemie, hyperfosfatemie, akutní renální selhání, zvýšení laktátdehydrogenázy (LDH), a může být spojen s akutním respiračním selháním a úmrtím pacienta. Akutní respirační selhání může být provázeno plicní intersticiální infiltrací nebo edémem plic, viditelným na rentgenovém vyšetření hrudníku. Tento syndrom se často objevuje v průběhu jedné až dvou hodin po zahájení první infuze. U pacientů s anamnézou plicní insuficience nebo u pacientů s nádorovou infiltrací plic je větší nebezpečí nepříznivého průběhu, a proto by tyto pacienti měli být léčeni se zvýšenou opatrností.

U pacientů, u kterých dojde k rozvoji těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, musí být infuze okamžitě zastavena (viz bod 4.2) a musí u nich být zahájena intenzivní symptomatická léčba. Vzhledem k tomu, že počáteční zlepšení klinických příznaků může být následováno opětovným zhoršením celkového stavu, mají být pacienti pečlivě monitorováni až do doby, kdy projevy syndromu nádorového rozpadu a plicní infiltrace vymizí nebo tento syndrom je vyloučen. Další pokračování léčby po úplném vymizení příznaků vedlo vzácně k opakování těžkého syndromu z uvolnění cytokinů.

Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujících maligních buněk, jako jsou pacienti s CLL, u kterých může být zvýšené riziko zejména těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, mají být léčeni s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě

monitorování v průběhu první infuze. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení rychlosti při podávání první infuze nebo rozdělení dávky v prvním a jakémkoli následujícím cyklu léčby do dvou dnů, pokud je počet lymfocytů stále $> 25 \times 10^9/l$.

Nežádoucí reakce všech typů vznikající v souvislosti s podáním infuze byly pozorovány u 77 % pacientů léčených rituximabem (včetně syndromu z uvolnění cytokinů doprovázeného hypotenzí a bronchospasmem u 10 % pacientů), viz bod 4.8. Tyto symptomy jsou obvykle reverzibilní po přerušení infuze přípravku a po podání antipyretik, antihistaminik, a podle potřeby po podání kyslíku, infuze roztoku chloridu sodného nebo bronchodilatancí a glukokortikoidů. Těžké reakce při syndromu z uvolnění cytokinů - viz výše.

Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. Na rozdíl od syndromu z uvolnění cytokinů se skutečná hypersenzitivní reakce objevuje typicky během několika minut po zahájení infuze. Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání rituximabu, musí být léčiva užívaná k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy, ihned k dispozici. Klinické příznaky anafylaktické reakce mohou být podobné klinickým příznakům syndromu z uvolnění cytokinů (viz výše). Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny méně často než reakce vznikající v souvislosti s uvolněním cytokinů.

Dalšími reakcemi hlášenými v některých případech byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie.

Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání rituximabu může objevit hypotenze, má být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí rituximabu.

Srdeční poruchy

U pacientů léčených rituximabem se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění a/nebo kardiotoxickou chemoterapií mají proto být pečlivě monitorováni.

Hematologická toxicita

Přestože rituximab v monoterapii nepůsobí myelosupresivně, je u nemocných s počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ potřeba opatrnosti vzhledem k tomu, že u této skupiny pacientů jsou jen malé zkušenosti. Rituximab byl podán 21 nemocným, kteří podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně nebo jinak rizikovým nemocným s předpokládanou redukovanou funkcí kostní dřeně, aniž by byla vyvolána myelotoxicita.

Během léčby rituximabem je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů.

Infekce

Během léčby rituximabem se mohou objevit závažná infekční onemocnění, včetně onemocnění vedoucích k úmrtí (viz bod 4.8) Rituximab se nesmí podávat pacientům s aktivním závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulózou, sepsí a oportunními infekcemi, viz bod 4.3). Lékaři mají pečlivě zvážit použití rituximab u pacientů s anamnézou opakovaných či chronických infekčních onemocnění či u pacientů s průvodními chorobami, které by mohly u pacientů dále přispět k náchylnosti k závažným infekčním chorobám (viz bod 4.8).

U pacientů léčených rituximabem byly popsány případy reaktivace hepatitidy B, včetně hlášení fulminantní hepatitidy s následným úmrtím. Většina těchto pacientů byla rovněž léčena cytotoxickou chemoterapií. Omezené množství informací z jedné studie s pacienty trpícími relabující/refrakterní CLL naznačuje, že léčba rituximabem by mohla také zhoršit primární infekci hepatitidou B. U všech pacientů má být před zahájením léčby rituximabem proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření stavu HBsAg a HBcAb. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být léčeni rituximabem. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď HBsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné

vyšetření ke specialistovi na jaterní onemocnění, v průběhu léčby mají být tito pacienti pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

U pacientů s NHL a CLL byly po uvedení rituximabu na trh velmi vzácně hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8) Většina pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Po použití rituximabu byly hlášeny případy meningoencefalitidy způsobené enteroviry, a to včetně úmrtí.

Falešně negativní sérologické testování infekcí

Z důvodu rizika falešně negativního sérologického testování infekcí mají být v případě pacientů s příznaky, které nasvědčují vzácnému infekčnímu onemocnění, např. West Nile viru (západonilské horečky) a neuroborrelióze, zváženy alternativní diagnostické nástroje.

Očkování

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě rituximabem nebyla u pacientů s NHL a CLL studována a očkování živými virovými vakcínami se nedoporučuje. Pacienti léčení rituximabem mohou podstoupit očkování neživými vakcínami. Účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. V nerandomizované studii měli dospělí pacienti s relapsem nízké maligního NHL léčení monoterapií rituximabem ve srovnání se zdravými kontrolami nižší odpověď na přeočkování tetanem (16 % vs. 81 %) a neoantigenem Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 76 % při zjišťování více než dvojnásobného vzestupu titru protilátek). U pacientů s CLL je možné vzhledem k podobnosti obou chorob očekávat podobné výsledky, ale nebylo to dosud ověřeno v klinických studiích.

Průměrné předterapeutické hodnoty titrů protilátek proti panelu antigenů (*Streptococcus pneumoniae*, chřipka A, příušnice, zarděnky, plané neštovice) byly udrženy nejméně 6 měsíců po léčbě rituximabem.

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním rituximabu, má být léčba trvale přerušena.

Pediatrická populace

U pacientů mladších než 3 roky jsou dostupné pouze omezené údaje. Další informace viz bod 5.1.

Revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou, mikroskopická polyangiitida a pemphigus vulgaris

Populace pacientů s revmatoidní artritidou, která dosud nebyla léčena metotrexátem (MTX)

Užití rituximabu není doporučeno u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni MTX, protože u nich nebylo potvrzeno, zda prospěch z léčby převáží její rizika.

Reakce související s infuzí

Podání rituximabu je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí (IRR, infusion related reaction), které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů.

U pacientů s revmatoidní artritidou byly po uvedení přípravku na trh hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily fatálně. Většina příhod souvisejících s infuzí u pacientů s revmatoidní artritidou, které byly hlášeny v klinických studiích, byla mírné až středně těžké závažnosti. Nejčastějšími příznaky byly alergické reakce jako bolest hlavy, svědění, podráždění v krku, návaly horka, vyrážka, kopřivka, hypertenze a pyrexie. Obecně byl podíl pacientů, u kterých se objevila jakákoli infuzní reakce, vyšší po první infuzi než po druhé infuzi jakéhokoli cyklu léčby. Incidence IRR klesala s následujícími cykly léčby (viz bod 4.8). Hlášené reakce byly obvykle reverzibilní po snížení rychlosti infuze nebo po přerušení infuze rituximabu a po podání antipyretik a antihistaminik, podle potřeby po podání kyslíku, infuze roztok chloridu sodného nebo

bronchodilatancií a glukokortikoidů. Pacienty s preexistujícím kardiálním onemocněním a pacienty s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků, je nutné pečlivě sledovat. V závislosti na závažnosti reakce související s infuzí a požadovaném zásahu, je nutné dočasně nebo trvale ukončit léčbu rituximabem. V mnoha případech mohla být infuze obnovena při 50% snížení rychlosti (např. ze 100 mg/h na 50 mg/h) po úplném vymizení nežádoucích příznaků.

Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání rituximabu musí být ihned k dispozici léčiva užívaná k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy.

O bezpečnosti rituximabu u pacientů se středně těžkým srdečním selháním (třída III dle NYHA) nebo s těžkým nekontrolovaným onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů léčených rituximabem, u nichž se současně vyskytovalo preexistující ischemické onemocnění srdce jako angina pectoris, fibrilace či flutter síní, došlo k symptomatickému výskytu tohoto onemocnění. U pacientů s anamnézou srdečního onemocnění a pacientů s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků má proto být před podáním rituximabu zvaženo riziko kardiovaskulárních komplikací způsobených infuzní reakcí a pacienti mají být během podávání infuze pečlivě monitorováni. Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání infuze rituximabu může objevit hypotenze, má být zvaženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí rituximabu.

Reakce související s infuzí byly u pacientů s GPA, MPA a pemphigus vulgaris konzistentní s reakcemi pozorovanými v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh u pacientů s revmatoidní artritidou (viz bod 4.8).

Srdeční poruchy

U pacientů léčených rituximabem se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění mají proto být pečlivě monitorováni (viz výše Reakce související s infuzí).

Infekce

Na základě mechanismu účinku rituximabu a znalosti, že B-buňky hrají důležitou roli v udržování normální imunitní odpovědi, může u pacientů po léčbě rituximabem dojít ke zvýšení rizika infekce (viz bod 5.1). Během terapie rituximabu se mohou vyskytnout závažné infekce, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Rituximab nemá být podáván pacientům s aktivní závažnou infekcí (např. tuberkulóza, sepe a oportunní infekce, viz bod 4.3) nebo pacientům se sníženou funkcí imunitního systému (např. při velmi nízkém počtu CD4 a CD8). Lékaři musí pečlivě zvážit použití rituximabu u pacientů s anamnézou chronických infekcí nebo s průvodními chorobami, které mohou dále zvýšit náchylnost pacientů k vážným infekcím, např. hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby rituximabem se doporučuje stanovit hladiny imunoglobulinů.

Pacienti vykazující známky a symptomy infekce po léčbě rituximabu mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni. Před podáním dalšího cyklu léčby rituximabem má být u pacientů znovu posouzeno potenciální riziko infekce.

Po podávání rituximabu k léčbě revmatoidní artritidy a autoimunitních onemocnění, včetně systémového lupus erythematoses (SLE) a vaskulitidy, byly velmi vzácně zaznamenány případy fatální progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Po použití rituximabu byly hlášeny případy meningoencefalitidy způsobené enteroviry, a to včetně úmrtí.

Falešně negativní sérologické testování infekcí

Z důvodu rizika falešně negativního sérologického testování infekcí mají být v případě pacientů s příznaky, které nasvědčují vzácnému infekčnímu onemocnění, např. West Nile viru (západonilské horečky) a neuroborrelióze, zvaženy alternativní diagnostické nástroje.

Infekce hepatitidy B

U pacientů s revmatoidní artritidou, GPA a MPA léčených rituximabem byly hlášeny případy

reaktivace hepatitidy B, včetně těch, které končily fatálně.

U všech pacientů má být před zahájením léčby rituximabem proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření stavu HBsAg a HBcAb. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy.

Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být rituximabem léčeni. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď ABsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření ke specialistovi na jaterní onemocnění a musí být pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

Pozdní neutropenie

Je třeba posoudit počet neutrofilů v krvi před každým cyklem léčby rituximabem dále pravidelně až po dobu 6 měsíců po ukončení léčby a při známkách nebo příznacích infekce (viz bod 4.8).

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končily fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním rituximabu, má být léčba trvale přerušena.

Očkování

Lékaři mají před zahájením léčby rituximabem posoudit stav očkování pacienta, a je-li to možné, pacienti by si měli doplnit všechna chybějící očkování podle stávajících očkovacích doporučení. Očkování má být dokončeno nejméně 4 týdny před prvním podáním rituximabu.

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě rituximabem nebyla studována. Proto není doporučeno očkování živými virovými vakcínami během léčby rituximabem a po dobu deplece B-lymfocytů v periferní krvi.

Pacienti léčení rituximabem mohou podstoupit očkování inaktivovanými vakcínami; účinnost očkování inaktivovanými vakcínami však může být nižší. V randomizované studii měli pacienti s revmatoidní artritidou léčení rituximabem a methotrexátem ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem srovnatelnou odpověď na přeočkování tetanem (39 % vs. 42 %), nižší četnost odpovědí na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu (43 % vs. 82 % na alespoň 2 sérotypy pneumokokových protilátek) a očkování neoantigenem KLH (47 % vs. 93 %) pokud byly podávány 6 měsíců po léčbě rituximabem. Pokud je potřeba během léčby rituximabem provést očkování inaktivovanou vakcínou, toto očkování má být dokončeno alespoň 4 týdny před dalším cyklem léčby rituximabem.

Celkově byl u revmatoidní artritidy po opakované léčbě rituximabem po dobu delší než 1 rok podíl pacientů s pozitivními titry protilátek proti *S. pneumoniae*, chřipce, spalničkám, zarděnkám, planým neštovicím a tetanovému anatoxinu v zásadě podobný podílům při zahájení léčby.

Současné/následné užívání jiných DMARD u pacientů s revmatoidní artritidou

Současné užívání rituximabu a protirevmatických terapií jiných, než jsou ty uvedené pod indikací revmatoidní artritida a dávkováním při revmatoidní artritidě, se nedoporučuje.

Jsou pouze omezené údaje z klinických studií, které by umožnily plně zhodnotit bezpečnost následného použití DMARDs (včetně inhibitorů TNF a jiných biologických látek) po léčbě rituximabem (viz bod 4.5). Dostupná data naznačují, že výskyt klinicky významné infekce se při této léčbě u pacientů dříve léčených rituximabem nemění, pokud jsou však pacienti po léčbě rituximabem léčení biologickými léky a/nebo DMARDs, mají být pečlivě sledováni kvůli příznakům infekce.

Maligní onemocnění

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko vzniku malignit. Dostupné údaje ale nenasvědčují zvýšení rizika vzniku malignit u rituximabu používaného v autoimunitních indikacích kromě rizika vzniku malignit, které již souvisí se základním autoimunitním stavem.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,3 mmol (nebo 52,6 mg) sodíku v injekční lahvičce o objemu 10 ml a 11,5 mmol (nebo 263,2 mg) sodíku v injekční lahvičce o objemu 50 ml, což odpovídá 2,6 % (injekční lahvička o objemu 10 ml) a 13,2 % (injekční lahvička o objemu 50 ml) doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje o možných interakcích léčivých přípravků s rituximabem.

U pacientů s CLL, kterým byl spolu s rituximabem podáván fludarabin nebo cyklofosfamid, nebyl pozorován žádný účinek na jejich farmakokinetiku. Kromě toho nebyl pozorován žádný zjevný účinek fludarabinu a cyklofosfamidu na farmakokinetiku rituximabu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nemělo současné podávání methotrexátu žádný vliv na farmakokinetiku rituximabu.

Nemocní s protilátkami proti myším bílkovinám (HAMA) nebo s protilátkami proti léku (ADA) mohou mít hypersenzitivní nebo alergické reakce při podání jiných diagnostických nebo léčebných monoklonálních protilátek.

283 pacientů s revmatoidní artritidou dostávalo po léčbě rituximabem následnou léčbu biologickým DMARD. U těchto pacientů byl výskyt klinicky významných infekcí během léčby rituximabem 6,01 na 100 pacientoroků ve srovnání s 4,97 na 100 pacientoroků během léčby biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Vzhledem k tomu, že rituximab zůstává v těle pacientů s deplecí B buněk po delší dobu, musí ženy ve fertilním věku během léčby rituximabem a 12 měsíců po jejím ukončení používat efektivní antikoncepční metody.

Těhotenství

Je známo, že imunoglobuliny IgG přecházejí přes placentární bariéru.

Počet B lymfocytů u lidských novorozenců po podání rituximabem matce nebyl v klinických hodnoceních studován. Neexistují žádné dostatečné a dobře kontrolované údaje ze studií u těhotných žen, avšak u některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství rituximabu byly hlášeny přechodná deplece B buněk a lymfocytopenie. Podobné účinky byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). Z těchto důvodů nemá být rituximab podáván těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potenciální riziko.

Kojení

Omezené údaje o vylučování rituximabu do mateřského mléka nasvědčují velmi nízkým koncentracím rituximabův mléce (relativní dávka pro kojence méně než 0,4 %). Několik případů následného sledování kojených dětí popisují normální růst a vývoj až do 2 let. Protože ale tyto údaje jsou omezené a dlouhodobé výsledky kojených dětí zůstávají neznámé, kojení se během léčby rituximabem a optimálně po dobu 6 měsíců po léčbě rituximabem nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky rituximabu na reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rituximab nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti u ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie u dospělých pacientů

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil rituximabu je u ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie založen na údajích pacientů z klinických studií a peregistračního sledování. Tito pacienti byli léčeni buď rituximabem v monoterapii (jako indukční léčba nebo udržovací léčba po indukční léčbě) nebo v kombinaci s chemoterapií.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů, kteří dostávali rituximab, byly reakce související s podáním infuze, které se u většiny pacientů objevily v průběhu první infuze. Incidence příznaků souvisejících s podáním infuze se významně snižuje u následujících infuzí a po osmi dávkách rituximabu je nižší než 1 %.

K infekčním příhodám (zejména bakteriálním a virovým) došlo u přibližně 30-55 % pacientů v průběhu klinických studií u pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy a u 30-50 % pacientů v klinických studiích u pacientů s CLL.

Nejčastěji hlášenými nebo pozorovanými závažnými nežádoucími účinky byly:

- Reakce související s podáním infuze (včetně syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu nádorového rozpadu), viz bod 4.4.
- Infekce, viz bod 4.4.
- Kardiovaskulární příhody, viz bod 4.4.

Dalšími závažnými hlášenými nežádoucími účinky byly reaktivace hepatitidy B a PML (viz bod 4.4.)

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Četnosti nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s podáním samotného rituximabu nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou shrnuty v tabulce 3. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Ve všech skupinách četností jsou NÚ prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze v peregistračních sledováních a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“.

Tabulka 3 Nežádoucí reakce na léky zaznamenané v klinických studiích nebo v postmarketingovém pozorování u pacientů s ne Hodgkinským lymfomem léčených rituximabem monoterapií/udržovací léčbou nebo v kombinaci

s chemoterapií

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	bakteriální infekce, virové infekce, + bronchitida	sepsy, +pneumonie, +febrilní infekce, +herpes zoster, +infekce dýchacích cest, mykotické infekce, infekce neznámého původu +akutní bronchitida, +sinusitida, hepatitida B ¹		závažné virové infekce ² Pneumocystis jirovecii	PML	meningoencefalitida způsobená enteroviry ^{2,3}
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, leukopenie +febrilní neutropenie +trombocytopenie	anemie, +pancytopenie +granulocytopenie	poruchy srážlivosti, aplastická anemie, hemolytická anemie, lymfadenopatie		přechodný vzestup sérových hladin IgM ⁴	pozdní neutropenie ⁴
Poruchy imunitního systému	reakce na infuzi ⁵ angioedém	hypersenzitivita		anafylaxe	syndrom nádorového rozpadu, syndrom z uvolnění cytokinů ⁵ , sérová nemoc	akutní reverzibilní trombocytopenie související s podáním infuze ⁵
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykemie, pokles tělesné hmotnosti, periferní otoky, otok obličeje, vzestup LDH, hypokalcemie				
Psychiatrické poruchy			deprese, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestezie, hypestezie, agitovanost, insomnie, vasodilatace, závrať, úzkost	dysgeusie		periferní neuropatie, paréza nervus facialis ⁶	kraniální neuropatie, jiné smyslové poruchy ⁶
Poruchy oka		poruchy slzení, konjunktivitida			závažná porucha zraku ⁶	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolest uší				porucha sluchu ⁶
Srdeční poruchy		+infarkt myokardu ^{5 a 7} , arytmie, +fibrilace síní, tachykardie, +srdeční porucha	+levostranné srdeční selhání, +supraventrikulární tachykardie, +komorová tachykardie, +angina pectoris, +ischemie myokardu, bradykardie	závažné kardiální poruchy ^{5 a 7}	srdeční selhání ^{5 a 7}	
Cévní poruchy		hypertenze, ortostatická hypotenze, hypotenze			vaskulitida (zejména kožní), leukocytoklastická vaskulitida	

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus ⁴ , respirační choroby, bolest na hrudi, dušnost, zhoršení kašle, rýma	astma, obliterující bronchiolitida, plicní poruchy, hypoxie	intersticiální plicní onemocnění ⁸	respirační selhání ⁵	plicní infiltrace
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem, bolesti břicha, dysfagie, stomatitida, zácpa, dyspepsie, anorexie, podráždění hrdla	zvětšení břicha		gastrointestinální perforace ⁸	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka, ⁺ alopecie	kopřivka, pocení, noční pocení, ⁺ kožní onemocnění			závažné bulózní kožní reakce, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) ⁸	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		hypertonie, myalgie, artralgie, bolest zad, bolest krku, bolest				
Poruchy ledvin a močových cest					renální selhání ⁵	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, zimnice, slabost, bolest hlavy	nádorová bolest, zrudnutí, malátnost, příznaky nachlazení, ⁺ únava, ⁺ třesavka, ⁺ multiorgánové selhání ⁵	bolest v místě infuze			
Vyšetření	pokles hladin IgG					

Pro každý příznak byla četnost stanovena na základě výskytu reakcí všech stupňů (lehké až závažné) s výjimkou příznaků označených "+", u kterých byla četnost stanovena na základě závažných reakcí (stupeň ≥ 3 dle obecných kritérií toxicity NCI). Jsou uvedeny pouze nejvyšší četnosti ve studiích.

¹ zahrnuje reaktivaci a primární infekce; frekvence je založena na R-FC režimu u relabující/refrakterní CLL

² viz též níže uvedený bod infekce

³ pozorováno po uvedení přípravku na trh

⁴ viz též níže uvedený bod hematologické nežádoucí účinky

⁵ viz též níže uvedený bod účinky spojené s podáním infuze. Vzácně byly hlášeny fatální případy

⁶ známky a příznaky kraniální neuropatie. Objevily se v různou dobu až několik měsíců po ukončení léčby rituximabem

⁷ pozorováno zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním a/nebo kardiotoxickou chemoterapií a byly většinou spojeny s reakcemi souvisejícími s podáním infuze

⁸ včetně fatálních případů

Následující pojmy byly v klinických studiích uváděny jako nežádoucí účinky, jejich četnost však byla ve skupinách pacientů s rituximabem podobná nebo nižší než v kontrolních skupinách: hematotoxicita, neutropenická infekce, infekce močových cest, poruchy čítí, horečka.

U více než 50 % pacientů v klinických studiích byly hlášeny známky a příznaky, které byly suspektní jako reakce související s podáním infuze a byly zejména pozorovány v průběhu první infuze, většinou

v první nebo v prvních dvou hodinách. Tyto příznaky byly většinou horečka, zimnice a ztuhlost. Mezi další příznaky patří zrudnutí, angioedém, bronchospasmus, zvracení, nauzea, kopřivka/vyrážka, únava, bolest hlavy, podráždění hrdla, rýma, svědění, bolest, tachykardie, hypertenze, hypotenze, dušnost, dyspepsie, slabost a známky syndromu nádorového rozpadu. Závažné reakce související s podáním infuze (například bronchospasmus, hypotense) se vyskytly až u 12 % případů. Další reakce, které byly v několika případech hlášeny, byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie. S nižší nebo neznámou četností byly hlášeny exacerbace již existujících kardiálních onemocnění, jako jsou angina pectoris nebo městnavé srdeční selhání nebo závažné kardiální poruchy (srdeční selhání, infarkt myokardu, fibrilace síní), edém plic, multiorgánové selhání, syndrom nádorového rozpadu, syndrom uvolnění cytokinů, renální selhání a respirační selhání. Incidence účinků spojených s podáním infuze se významně snížila u následujících infuzí a je < 1 % pacientů při osmém cyklu léčby obsahující rituximab.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

I když rituximab způsobuje depleci B-lymfocytů u 70 % až 80 % pacientů, snížení sérových koncentrací imunoglobulinů se vyskytuje jen u malého počtu pacientů.

V randomizovaných studiích byly v ramenech obsahujících rituximab s vyšší četností hlášeny lokalizované infekce kandidou a herpes zoster. Závažné infekce byly hlášeny u asi 4 % pacientů léčených rituximabem v monoterapii. V průběhu udržovací léčby rituximabem až po dobu dvou let byly pozorovány vyšší četnosti infekcí celkově, včetně infekcí stupně 3 a 4 ve srovnání s obdobím observace. Po dobu dvouletého léčebného období nebyla hlášena žádná kumulativní toxicita z hlediska infekce. Dále byly hlášeny při léčbě rituximabem jiné závažné virové infekce buď nové, reaktivované nebo exacerbované, z nichž některé byly fatální.

Většina pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk. Příklady těchto závažných virových infekcí jsou infekce způsobené herpetickými viry (cytomegalovirem, virem varicella zoster a herpes simplex virem), JC virem (progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)), enterovirem (meningoencefalitida) a virem hepatitidy C (viz bod 4.4). V klinických studiích byly rovněž zaznamenány případy fatální PML, které se objevily po progresi onemocnění a jeho opakované léčbě. Byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, z nichž většina byla u pacientů, kteří dostávali rituximab v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií.

U pacientů s relabující/refrakterní CLL byla incidence infekce 3./4. stupně hepatitidy B (reaktivace a primární infekce) 2 % u R-FC oproti 0 % u FC. Byla pozorována progresse Kaposiho sarkomu u pacientů vystavených rituximabu, kteří již dříve trpěli Kaposiho sarkomem. Tyto případy se vyskytly u neschválených indikací a většina pacientů byla HIV pozitivní.

Hematologické nežádoucí účinky

V klinických studiích s monoterapií rituximabem podávaným po dobu 4 týdnů se u malého počtu pacientů vyskytly hematologické abnormality a byly většinou lehké a reverzibilní. Závažné (stupně 3/4) neutropenie byly hlášeny u 4,2 %, anémie u 1,1 % a trombocytopenie u 1,7 % pacientů.

V průběhu udržovací léčby rituximabem po dobu až dvou let byly hlášeny leukopenie (5 % oproti 2 %, stupně 3/4) a neutropenie (10 % oproti 4 %, stupně 3/4) s vyšší incidencí oproti pouhému sledování. Incidence trombocytopenie byla nízká (< 1 %, stupně 3/4) a nelišila se mezi jednotlivými léčebnými rameny. V průběhu léčebného cyklu ve studiích s rituximabem v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny leukopenie stupně 3/4 (R-CHOP 88 % oproti CHOP 79 %, R-FC 23 % oproti FC 12 %), neutropenie (R-CVP 24 % oproti CVP 14 %; R-CHOP 97 % oproti CHOP 88 %, R-FC 30 % oproti FC 19 % u doposud neléčené CLL), pancytopenie (R-FC 3 % oproti FC 1 % u doposud neléčené CLL) s obvykle vyšší četností v porovnání se samotnou chemoterapií. Vyšší incidence neutropenie u pacientů léčených rituximabem a chemoterapií však nebyla spojena s vyšší incidencí infekcí a infestací v porovnání s pacienty léčenými samotnou chemoterapií. Studie u dosud neléčené a relabující/refrakterní CLL ukázaly, že až u 25 % pacientů léčených s R-FC byla neutropenie po léčbě rituximabem plus FC prolongovaná (definováno jako počet neutrofilů zůstávajících pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ mezi dnem 24 a 42 po poslední dávce) nebo se projevila opožděně (definováno jako počet neutrofilů pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ později než 42 dnů po poslední dávce u pacientů, u kterých se dříve

prolongovaná neutropenie neprojevila nebo u těch, u kterých došlo ke znovuobjevení před dnem 42). Nebyly hlášeny žádné rozdíly v incidenci anemie. Některé případy pozdní neutropenie se objevily více než 4 týdny po poslední infuzi rituximabu. Ve studii u pacientů s CLL ve stadiu C podle Bineta, kterým byl přípravek podáván jako lék první linie léčby, bylo zaznamenáno více nežádoucích příhod ve skupině R-FC v porovnání se skupinou FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). Ve studii s relabující/refrakterní CLL byla trombocytopenie stupně 3/4 zaznamenána u 11 % pacientů v R-FC skupině v porovnání s 9 % pacientů v FC skupině.

Ve studiích s rituximabem u pacientů s Waldenstromovou makroglobulinemií byly pozorovány přechodné vzestupy hladin sérových IgM po zahájení léčby, které mohou být spojeny s hyperviskozitou a souvisejícími příznaky. Přechodný vzestup IgM se většinou vrátil minimálně k hladině při zahájení v rozmezí 4 měsíců.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

V průběhu klinických studií s monoterapií rituximabem byly hlášeny kardiovaskulární příhody u 18,8 % pacientů, přičemž nejčastěji hlášenými příhodami byly hypotenze a hypertenze. V průběhu infuze byly hlášeny případy arytmie stupně 3 nebo 4 (včetně ventrikulární a supraventrikulární tachykardie) a angina pectoris. V průběhu udržovací léčby byla incidence kardiálních onemocnění stupně 3/4 srovnatelná u pacientů léčených rituximabem a u pacientů pouze sledovaných. Jako závažné nežádoucí příhody (včetně fibrilace síní, infarktu myokardu, levostranného komorového selhání a myokardiální ischemie) byly hlášeny kardiální příhody u 3 % pacientů léčených rituximabem ve srovnání s < 1 % u sledování. Ve studiích hodnotících rituximab v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiálních arytmií stupně 3 a 4, především supraventrikulárních arytmií, jako je tachykardie a síňový flutter/fibrilace, vyšší ve skupině R-CHOP (14 pacientů, 6,9 %) ve srovnání se skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všechny tyto arytmie se buď vyskytly v souvislosti s infuzí rituximabu nebo souvisely s predisponujícími podmínkami, jako byly horečka, infekce, akutní infarkt myokardu nebo již existujících respiračních a kardiovaskulárních onemocnění. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami R-CHOP a CHOP v incidenci jiných kardiálních událostí stupně 3 a 4 včetně srdečního selhání, infarktu myokardu a manifestace onemocnění koronárních tepen. U CLL byl celkový výskyt srdečních chorob stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 3 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 4 %, FC 4 %).

Respirační systém

Byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, některé s fatálním zakončením.

Neurologické poruchy

V průběhu léčebného období (indukční fáze léčby zahrnující R-CHOP pro maximálně 8 cyklů), čtyři pacienti (2 %) léčení ve skupině R-CHOP všichni s kardiovaskulárními rizikovými faktory, prodělali během prvního léčebného cyklu tromboembolickou cerebrovaskulární příhodu. Ve výskytu dalších tromboembolických příhod nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. Naopak tři pacienti (1,5 %) v rameni CHOP měli cerebrovaskulární příhodu, u všech se objevila v období následného pozorování. U CLL byl celkový výskyt poruch nervového systému stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 4 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 3 %, FC 3 %).

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, záchvaty křečí a psychické poruchy, s nebo bez průvodní hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovacím vyšetřením mozku. U hlášených případů byly zaznamenány rizikové faktory PRES/RPLS, které zahrnují průvodní onemocnění pacienta, hypertenzi, imunosupresivní léčbu a/nebo chemoterapii.

Gastrointestinální onemocnění

Gastrointestinální perforace v některých případech vedoucí k úmrtí byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali rituximab v léčbě ne Hodgkinského lymfomu. Ve většině těchto případů byl rituximab podáván s chemoterapií.

Hladiny IgG

V klinických studiích hodnotících udržovací léčbu rituximabem u relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu byl po indukční léčbě medián hladin IgG pod dolní hranicí normy (LLN) (< 7 g/l) v rameni s pouhým sledováním i v rameni s rituximabem. V rameni se sledováním došlo následně k vzestupu mediánu hladiny IgG nad LLN, ale v rameni s rituximabem zůstal nezměněný. Podíl pacientů s hladinami IgG pod LLN byl v rameni s rituximabem přibližně 60 % po celou dobu 2letého léčebného období, zatímco v rameni se sledováním tento podíl poklesl (36 % po 2 letech).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsanych případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u pediatrických pacientů léčených rituximabem, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končily fatálně.

Vybrané skupiny pacientů - Monoterapie rituximabem

Starší pacienti (≥ 65 let)

Incidence nežádoucích účinků všech stupňů a stupně 3/4 byla obdobná ve skupině starších v porovnání s mladšími pacienty (< 65 let).

Pacienti s masivním (bulky) onemocněním

U pacientů s masivním onemocněním byla zjištěna vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 ve srovnání s pacienty bez rozsáhlého nádorového postižení (25,6 % versus 15,4 %). Incidence jakéhokoli stupně nežádoucích účinků byla mezi oběma skupinami obdobná.

Opakovaná léčba

Procento pacientů hlásících nežádoucí účinek po opětovném zahájení léčby dalšími cykly rituximabu bylo podobné jako procento pacientů uvádějící nežádoucí účinek po prvním podání přípravku (jakýkoliv stupeň a stupeň 3/4 nežádoucích účinků).

Vybrané skupiny pacientů – kombinovaná terapie rituximabem

Starší pacienti (≥ 65 let)

Incidence 3./4. stupně nežádoucích příhod týkajících se krve a lymfatického systému byla u starších pacientů vyšší v porovnání s mladšími pacienty (< 65 let) s dříve neléčenou nebo relabující/refrakterní CLL.

Zkušenosti u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL

Shrnutí bezpečnostního profilu

Byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie chemoterapie v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) s přípravkem Truxima nebo bez něj u pediatrických pacientů (ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL.

Celkem 309 pediatrických pacientů dostávalo přípravek Truxima a bylo zařazeno do populace pro bezpečnostní analýzu. Pediatrickí pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií LMB a přípravkem Truxima nebo zařazení do jednoramenné části studie dostali přípravek Truxima v dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla formou celkem šesti intravenózních infuzí (po dvou v každém ze dvou indukčních cyklů a po jedné v každém ze dvou konsolidačních cyklů chemoterapie v režimu LMB).

Bezpečnostní profil přípravku Truxima u pediatrických pacientů (ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL obecně odpovídal z hlediska typu, povahy a závažnosti známému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů s NHL a CLL. Přidání přípravku Truxima k chemoterapii vyústilo ve zvýšené riziko některých příhod včetně infekcí (včetně sepsy) ve srovnání se samotnou chemoterapií.

Zkušenosti u revmatoidní artritidy

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil rituximabu u revmatoidní artritidy je založen na údajích od pacientů zařazených do klinických studií a na údajích ze sledování přípravku po uvedení na trh.

Bezpečnostní profil rituximabu u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (RA) je shrnutý v bodech níže. V klinických studiích podstoupilo více než 3100 pacientů nejméně jeden léčebný cyklus a bylo sledováno po dobu v rozsahu 6 měsíců až více než 5 let; přibližně 2400 pacientů podstoupilo dva nebo více cyklů léčby, z nichž přes 1000 pacientů podstoupilo více než 5 cyklů léčby. Informace o bezpečnosti shromážděné z údajů po uvedení přípravku na trh odrážejí očekávaný profil nežádoucích účinků, jak byl pozorován v klinických studiích s rituximabem (viz bod 4.4).

Pacientům bylo podáno 2 x 1000 mg rituximabu v odstupu dvou týdnů a dále metotrexát (10-25 mg/týden). Infuze rituximabu byly podávány po intravenózní infuzi 100 mg metylprednisolonu; pacientům byl prednison podáván také perorálně po dobu 15 dní.

Souhrn nežádoucích účinků tabulce

Nežádoucí účinky jsou shrnuty v tabulce 4. Četnosti jsou uvedeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl považován za příhodu související s podáním rituximabu, byla reakce související s infuzí. Celková incidence IRR v klinických studiích byla 23 % po první infuzi a klesala s dalšími infuzemi. Závažné IRR byly méně časté (0,5 % pacientů) a byly pozorovány převážně v průběhu úvodního cyklu léčby. Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích s rituximabem při RA, byly v průběhu preregistračního sledování hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4) a reakce podobné sérové nemoci.

Tabulka 4 Souhrn nežádoucích účinků, které byly hlášeny u pacientů s revmatoidní artritidou léčených rituximabem v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích, močové infekce	bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea pedis			PML, reaktivace viru hepatitidy B	závažná virová infekce ¹ , meningoencefalitid a způsobená enteroviry ²
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie ³		pozdní neutropenie ⁴	reakce podobná sérové nemoci	

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	⁵ reakce související s podáním infuze (hypertenze, nauzea, vyrážka, pyrexie, pruritus, kopřivka, podráždění hrdla, návaly horka, hypotenze, rýma, ztuhlost, tachykardie, únava, orofaryngeální bolest, periferní otok, erytém)		⁴ reakce související s podáním infuze (generalizovaný otok, bronchospasmus, sípání, otok laryngu, angioneurotický edém, generalizovaný pruritus, anafylaxe, anafylaktoidní reakce)			
Poruchy metabolismu a výživy		hypercholesterolémie				
Psychiatrické poruchy		deprese, úzkost				
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	parestezie migréna, závrať, ischias				
Srdeční poruchy				angina pectoris, fibrilace síní, srdeční selhání, infarkt myokardu	flutter síní	
Gastrointestinální poruchy		dyspepsie, průjem, gastroezofageální reflux, ulcerace v ústech, bolest v epigastriu				
Poruchy kůže a podkožní tkáně		alopecie			toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom ⁷	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest kloubů / muskuloskeletální bolest, artróza, bursitida				
Vyšetření	snížení hladin IgM ⁶	snížení hladin IgG ⁶				

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
--	-------------	-------	------------	--------	--------------	------------

¹ Viz také bod infekce níže.

² Pozorováno po uvedení přípravku na trh.

³ Kategorie četnosti odvozeny z laboratorních hodnot shromážděných z běžných laboratorních měření v klinických studiích.

³ Kategorie četnosti odvozeny z údajů po uvedení přípravku na trh.

⁴ Reakce, které se objeví do 24 hodin po infuzi. Viz též reakce související s podáním infuzí uvedené níže. Reakce související s infuzí mohou být následkem hypersenzitivity a/nebo mechanismu účinku.

⁵ Včetně pozorování shromážděných z běžných laboratorních měření.

⁶ Včetně fatálních případů

Opakované léčebné cykly

Aplikace opakovaných léčebných cyklů je spojena s podobným profilem nežádoucích účinků, jaké byly pozorovány po první expozici. Četnost všech nežádoucích účinků, které následovaly po první expozici rituximabu, byla vyšší v průběhu prvních 6 měsíců a poté klesala. Toto je z větší části přičítáno reakcím souvisejícím s infuzí (které jsou nejčastější v průběhu prvního cyklu léčby), zhoršení RA a infekcím. Všechny tyto reakce byly nejčastější právě v průběhu prvních 6 měsíců léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které následovaly po podání rituximabu v klinických zkouškách, byly reakce související s infuzí (IRR) (viz tabulka 4). Mezi 3189 pacienty léčenými rituximabem prodělalo 1135 (36 %) pacientů nejméně jednu IRR, přičemž 733/3189 (23 %) pacientů prodělalo IRR po první infuzi při první expozici rituximabu. Incidence IRR klesala u všech následujících infuzí. V klinických studiích prodělalo těžkou IRR méně než 1 % pacientů (174/3189). V souvislosti s IRR nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné CTC (obecná kritéria toxicity, common toxicity criteria) stupně 4 ani úmrtí. Procento příhod CTC stupně 3 a procento IRR, které vedlo k ukončení léčby, klesalo v průběhu následujících cyklů a od 3. cyklu byly tyto příhody vzácné. Premedikace intravenózními glukokortikoidy významně snížila incidenci a závažnost IRR (viz body 4.2 a 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily fatálně.

Ve studii zaměřené na vyhodnocení bezpečnosti zrychlené infuze rituximabu u pacientů s revmatoidní artritidou bylo pacientům se středně těžkou až těžkou aktivní RA, u kterých se nevyskytly závažné reakce související s infuzí v průběhu nebo do 24 hodin od jejich první infuze, umožněno přijímat 2hodinovou infuzi rituximabu intravenózně. Pacienti s anamnézou závažné reakce na infuzi biologickou léčbou RA nesměli být zařazeni. Počet případů, typy a závažnost reakcí souvisejících s infuzí jsou v souladu s dříve pozorovanými údaji. Nebyly pozorovány žádné závažné reakce související s infuzí.

Infekce

U pacientů léčených rituximabem byla celková četnost výskytu infekcí hlášených z klinických studií přibližně 94 na 100 pacientoroků. Většinou se jednalo o lehké a středně těžké infekce horních dýchacích cest a infekce močových cest. Incidence těžkých infekcí, nebo infekcí, které vyžadovaly i.v. podání antibiotik, byla přibližně 4 na 100 pacientoroků. Během opakovaných cyklů léčby rituximabem nedocházelo k žádnému významnému zvýšení četností těžkých infekcí. V průběhu klinických studií byly zaznamenány infekce dolních cest dýchacích (včetně pneumonie), které měly podobnou incidenci v rameni s léčbou rituximabem ve srovnání s ramenem kontrolním.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s RA léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Po podávání rituximabu k léčbě autoimunitních onemocnění byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie s fatálním zakončením. Autoimunitní onemocnění zahrnovala revmatoidní artritidu a autoimunitní onemocnění mimo schválené indikace, včetně systémového lupus

erytematodes (SLE) a vaskulitidy.

U pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy, kteří jsou léčeni rituximabem v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií, byly hlášeny případy reaktivace viru hepatitidy B (viz Ne Hodgkinské lymfomy). Příklad reaktivace infekce virem hepatitidy B byl také velmi vzácně hlášen u pacientů s RA léčených rituximabem (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

U pacientů léčených rituximabem byly těžké kardiální účinky zaznamenány s četností 1,3 na 100 pacientoroků ve srovnání s 1,3 na 100 pacientoroků ve skupině pacientů dostávajících placebo. Procento pacientů, kteří prodělali srdeční nežádoucí účinky (všechny nebo těžké) se v průběhu opakovaných cyklů léčby nezvyšovalo.

Neurologické příhody

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) / syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, záchvaty křečí a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Neutropenie

Výskyt příhod neutropenie byl pozorován při léčbě rituximabem, z nichž většina byla přechodná a lehká nebo středně těžká. Neutropenie se může objevit několik měsíců po podání rituximabu (viz bod 4.4).

V placebem kontrolovaných obdobích klinických studií se u 0,94 % (13/1382) pacientů léčených rituximabem a u 0,27 % (2/731) pacientů, jimž bylo podáváno placebo, rozvinula závažná neutropenie.

Neutropenické příhody, včetně závažné pozdní neutropenie a přetrvávající neutropenie, byly vzácně hlášeny po uvedení přípravku na trh, některé z nich byly spojeny s infekcemi končícími fatálně.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně.

Laboratorní odchylky

Hypogamaglobulinemie (IgG nebo IgM pod dolní hranicí normy) byla pozorována u pacientů s RA léčených rituximabem. Po rozvoji nízkých IgG nebo IgM nebyla míra celkových infekcí nebo závažných infekcí zvýšena (viz bod 4.4).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsáných případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u pediatrických pacientů léčených rituximabem, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Zkušenosti s granulomatózou s polyangiitidou (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA)

Indukce remise u dospělých (studie 1 GPA/MPA)

Ve studii 1 GPA/MPA bylo 99 dospělých pacientů léčeno za účelem indukce remise GPA a MPA rituximabem (375 mg/m², jednou týdně po dobu 4 týdnů) a glukokortikoidy (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 5 byly všechny nežádoucí účinky, které se objevily s incidencí $\geq 5\%$ ve skupině léčené rituximabem a s vyšší četností než ve srovnávací skupině.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky, které se v 6 měsících vyskytly u $\geq 5\%$ dospělých pacientů léčených rituximabem ve studii 1 GPA/MPA (Rituximab n = 99, a to s vyšší četností než u druhé srovnávací skupiny) nebo se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů databáze MedDRA Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	
Infekce močových cest	7 %
Bronchitida	5 %
Herpes zoster	5 %
Nazofaryngitida	5 %
Závažná virová infekce ^{1,2}	není známo
Meningoencefalitida způsobená enteroviry ¹	
Poruchy krve a lymfatického systému	
Trombocytopenie	7 %
Poruchy imunitního systému	
Syndrom uvolňování cytokinů	5 %
Poruchy metabolismu a výživy	
Hyperkalemie	5 %
Psychiatrické poruchy	
Insomnie	14 %
Poruchy nervového systému	
Závrať	10 %
Tremor	10 %
Cévní poruchy	
Hypertenze	12 %
Návaly horka	5 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	12 %
Dušnost	11 %
Epistaxe	11 %
Nazální překrvení	6 %
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	18 %
Dyspepsie	6 %
Zácpa	5 %
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Akné	7 %
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Svalové spasmy	18 %
Artralgie	15 %
Bolest zad	10 %
Svalová slabost	5 %
Muskuloskeletální bolest	5 %
Bolest končetin	5 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Periferní edém	16 %
Vyšetření	

Pokles hemoglobinu	6 %
--------------------	-----

¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh.

² Viz také bod infekce níže.

Udržovací léčba dospělých

V další klinické studii bylo celkem 57 dospělých pacientů s těžkou, aktivní GPA a MPA léčeno rituximabem k udržení remise (viz bod 5.1).

Tabulka 6 Nežádoucí účinky, které se vyskytly u ≥ 5 % dospělých pacientů léčených rituximabem ve studii 2 GPA/MPA (Rituximab n = 57), a to s vyšší četností než u srovnávací skupiny nebo se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů databáze MedDRANežádoucí účinek ¹	Četnost
Infekce a infestace	
Bronchitida	14 %
Rýma	5 %
Závažná virová infekce ¹	není známo
Meningoencefalitida způsobená enteroviry ¹	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Horečka	9 %
Chřipkovité onemocnění	5 %
Periferní edém	5 %
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	7 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Dyspnoe	9 %
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Reakce související s infuzí ³	12 %

¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh.
² Viz také bod infekce níže.
³ Údaje o reakcích souvisejících s infuzí jsou uvedeny v části popisující vybrané nežádoucí účinky.

Celkový bezpečnostní profil odpovídal dobře zavedenému bezpečnostnímu profilu rituximabu v registrovaných autoimunitních indikacích včetně GPA/MPA. Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby se vyskytly celkem u 4 % pacientů v ramenu s rituximabem. Nežádoucí příhody v ramenu s rituximabem byly většinou mírně nebo středně závažné. U žádného pacienta v ramenu s rituximabem nedošlo ke smrtelné nežádoucí příhodě.

Nejčastějšími hlášenými příhodami považovanými za nežádoucí účinky byly reakce související s infuzí a infekce.

Dlouhodobé sledování (studie 3 GPA/MPA)

V dlouhodobé observační studii bezpečnosti bylo 97 pacientů s GPA/MPA léčeno rituximabem (v průměru 8 infuzí [rozmezí od 1 do 28]) až po dobu 4 let na základě standardní praxe a úsudku lékaře. Celkový bezpečnostní profil odpovídal dobře zavedenému bezpečnostnímu profilu rituximabu v indikacích RA a GPA/MPA a nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

Pediatrická populace

Byla provedena otevřená studie s jedním ramenem s 25 pediatrickými pacienty s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Celkové studijní období zahrnovalo 6měsíční fázi indukce remise s nejméně 18měsíčním následným sledováním až do celkem 4,5 let. Během fáze následného sledování byl rituximab podáván podle úsudku zkoušejícího lékaře (dodatečnou léčbu rituximabem absolvovalo 17 z 25 pacientů). Byla povolena souběžná léčba jiným imunosupresivním přípravkem (viz bod 5.1).

Za nežádoucí účinky byly považovány nežádoucí příhody s incidencí ≥ 10 %. Patřily k nim: infekce (17 [68 %] pacientů ve fázi indukce remise; 23 [92 %] pacientů v celkovém studijním období), reakce

na infuzi (15 [60 %] pacientů ve fázi indukce remise; 17 [68 %] pacientů v celkovém studijním období) a nauzea (4 [16 %] pacientů ve fázi indukce remise; 5 [20 %] pacientů v celkovém studijním období).

Bezpečnostní profil rituximabu byl během celkového studijního období konzistentní s profilem hlášeným během fáze indukce remise.

Bezpečnostní profil rituximabu u pediatrických pacientů s GPA nebo MPA odpovídal typem, povahou a závažností známému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů ve schválených autoimunitních indikacích včetně GPA nebo MPA u dospělých.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Ve studii 1 GPA/MPA (studie indukce remise u dospělých pacientů) byly reakce související s infuzí definovány jako jakýkoli nežádoucí účinek, který se objevila v průběhu 24 hodin po podání infuze a která byla zkoušejícím považována za nežádoucí příhodu související s infuzí u populace hodnocené z důvodu bezpečnosti. Rituximabem bylo léčeno 99 pacientů a 12 (12 %) z nich zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek související s infuzí. Všechny nežádoucí účinky související s infuzí byly stupně 1 nebo 2 podle CTC. Nejčastější nežádoucí účinky související s infuzí zahrnovaly syndrom uvolňování cytokinů, návaly horka, podráždění v hrdle a tremor. Rituximab byl podáván v kombinaci s intravenózními glukokortikoidy, které mohou incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižovat.

Ve studii 2 GPA/MPA (studie udržovací léčby dospělých pacientů se u 7 z 57 (12 %) pacientů v ramenu s rituximabem vyskytla nejméně jedna reakce související s infuzí. Incidence příznaků reakce související s infuzí byla nejvyšší během první infuze nebo po ní (9%) a s následnými infuzemi klesala (< 4%). Veškeré příznaky reakce na infuzi byly mírně nebo středně závažné a většina z nich patřila do tříd systémových orgánů „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ a „Poruchy kůže a podkožní tkáň“.

V klinickém hodnocení pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se hlášené reakce na infuzi vyskytly převážně při první infuzi (8 [32 %] pacientů) a s dalšími infuzemi rituximabu se jejich četnost snižovala (20 % při druhé infuzi, 12 % při třetí infuzi a 8 % při čtvrté infuzi). Nejčastějšími příznaky reakce na infuzi hlášenými během fáze indukce remise byly: bolest hlavy, vyrážka, rýma a horečka (8 % každý z příznaků). Zjištěné příznaky reakce na infuzi se podobaly příznakům známým u dospělých pacientů s GPA nebo MPA léčených rituximabem. Většina reakcí na infuzi byla stupně 1 a stupně 2, dvě reakce na infuze byly nezávažné reakce stupně 3 a nebyly hlášeny žádné reakce na infuzi stupně 4 ani 5. U jednoho pacienta byla hlášena jedna závažná reakce na infuzi stupně 2 (generalizovaný edém, který odezněl s léčbou) (viz bod 4.4).

Infekce

Ve studii 1 GPA/MPA, byl celkový výskyt infekce přibližně 237 na 100 pacientoroků (95% interval spolehlivosti 197-285) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Infekce byly převážně lehké až středně těžké a byly zastoupeny většinou infekcemi horních cest dýchacích, herpes zoster a infekcemi močových cest. Výskyt závažných infekcí byl přibližně 25 na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí ve skupině léčené rituximabem byla pneumonie s četností 4 %.

Ve studii 2 GPA/MPA se u 30 z 57 (53%) pacientů v ramenu s rituximabem vyskytly infekce. Incidence infekcí všech stupňů byla u obou ramen podobná. Infekce byly většinou mírné až středně závažné. Nejčastějšími infekcemi v ramenu s rituximabem byly infekce horních cest dýchacích, gastroenteritida, infekce močových cest a herpes zoster. Incidence závažných infekcí byla u obou ramen podobná (přibližně 12%). Nejčastější závažnou infekcí ve skupině s rituximabem byla mírná nebo středně těžká bronchitida.

V klinickém hodnocení u pediatrických pacientů s těžkou, aktivní GPA a MPA bylo 91 % hlášených infekcí nezávažných a 90 % bylo mírných až středně těžkých.

Nejčastějšími infekcemi v celkové studijní fázi byly: infekce horních cest dýchacích (48 %), chřipka (24 %), konjunktivitida (20 %), nasofaryngitida (20 %), infekce dolních cest dýchacích (16 %), sinusitida (16 %), virové infekce horních cest dýchacích (16 %), ušní infekce (12 %), gastroenteritida (12 %), faryngitida (12 %), infekce močových cest (12 %). U 7 (28 %) pacientů byly hlášeny závažné infekce, ke kterým patřily: chřipka (2 [8 %] pacienti) a infekce dolních cest dýchacích (2 [8 %] pacienti) jako nejčastěji hlášené příhody.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s GPA/MPA léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Malignity

Ve studii 1 GPA/MPA byla incidence malignit u pacientů léčených rituximabem v klinických zkouškách s GPA a MPA 2,00 na 100 pacientoroků při běžném uzavření dat ze studie (kdy poslední pacient dokončil období následného sledování). Na základě poměrů standardizované incidence se zdá incidence maligních onemocnění podobná incidenci, která byla dříve zaznamenaná u pacientů s vaskulitidou spojenou s ANCA.

V pediatrickém klinickém hodnocení s následným obdobím až 54 měsíců nebyly hlášeny žádné malignity.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Ve studii 1 GPA/MPA se kardiální příhody vyskytovaly s četností přibližně 273 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 149-470) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Výskyt závažných kardiálních příhod byl 2,1 na 100 pacientoroků (95 % interval spolehlivosti 3-15). Nejčastěji hlášenými příhodami byly tachykardie (4 %) a fibrilace síní (3 %) (viz bod 4.4).

Neurologické příhody

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) / syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolesti hlavy, záchvaty křečí a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Reaktivace hepatitidy B

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou léčených rituximabem hlášen malý počet případů reaktivace hepatitidy B, z nichž některé končily fatálně.

Hypogamaglobulinemie

U dospělých i pediatrických pacientů s GPA a MPA, kteří byli léčeni rituximabem, byla pozorována hypogamaglobulinemie (IgA, IgG nebo IgM pod dolní hranicí normálních hodnot).

Ve studii 1 GPA/MPA mělo ve skupině léčené rituximabem v 6. měsíci 27 %, 58 % resp. 51 % pacientů s původně normálními hladinami imunoglobulinů nízké hladiny IgA, IgG resp. IgM ve srovnání s 25 %, 50 % resp. 46 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem. Celkový výskyt infekcí nebo závažných infekcí u pacientů s nízkou hladinou IgA, IgG nebo IgM nebyl zvýšen.

Ve studii 2 GPA/MPA nebyly během klinického hodnocení zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi oběma léčebnými rameny ani pokles hladin celkového imunoglobulinu, IgG, IgM nebo IgA.

Během celkového studijního období pediatrického klinického hodnocení byla u 3/25 (12 %) pacientů hlášena hypogamaglobulinemie, 18 (72 %) pacientů mělo delší dobu (definovanou jako Ig hladiny nižší než dolní hranice normálních hodnot po dobu alespoň 4 měsíců) nízké hladiny IgG (z toho 15 pacientů mělo zároveň delší dobu nízké hladiny IgM). Tři pacienti byli léčeni intravenózními

imunoglobuliny (IVIG). Na základě omezených údajů nemohou být vyvozeny žádné spolehlivé závěry, zda u těchto pacientů dlouhodobě nízké hladiny IgG a IgM vedly ke zvýšenému riziku závažné infekce. Následky dlouhodobé deplece B buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Neutropenie

Ve studii 1 GPA/MPA se u 24 % pacientů ve skupině léčené rituximabem (jeden cyklus) a 23 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem objevila neutropenie stupně 3 nebo vyšší dle CTC. Neutropenie nebyla spojena s pozorovaným zvýšením závažných infekcí u pacientů léčených rituximabem.

Ve studii 2 GPA/MPA byla incidence neutropenie všech stupňů 0 % u pacientů léčených rituximabem vs. 5 % u pacientů léčených azathioprinem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevens-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně.

Zkušenost s léčbou pemphigus vulgaris (PV)

Shrnutí bezpečnostního profilu ve studii 1 PV (ML22196) a ve studii 2 PV (WA29330)

Bezpečnostní profil rituximabu v kombinaci s krátkodobými, nízkodávkovanými glukokortikoidy v léčbě pacientů s pemphigus vulgaris hodnotila randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 u pacientů s pemphigem, která zahrnovala 38 pacientů s pemphigus vulgaris (PV) randomizovaných do skupiny s rituximabem. Pacienti randomizovaní do skupiny s rituximabem dostali úvodní intravenózní infuzi 1 000 mg v den 1 a druhou intravenózní infuzi 1 000 mg v den 15. Ve 12. a 18. měsíci byly podány udržovací intravenózní infuze 500 mg. Při relapsu mohli pacienti dostat intravenózní infuzi 1 000 mg (viz bod 5.1).

Ve studii 2 PV, randomizované, dvojité zaslepené, dvojité matoucí, multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící účinnost a bezpečnost rituximabu ve srovnání s mykofenolát mofetilem (MMF) u pacientů se středně těžkým až těžkým PV vyžadujícím perorální kortikosteroidy, užívalo 67 pacientů s PV rituximab (počáteční dávka 1 000 mg podaná intravenózně v den 1 a druhá dávka 1 000 mg podaná intravenózně v den 15 s opakováním v týdnu 24 a 26) po dobu až 52 týdnů (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil rituximabu v indikaci PV byl konzistentní se zavedeným bezpečnostním profilem v jiných schválených autoimunitních indikacích.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce pro studii 1 a 2 PV

Nežádoucí účinky ze studií 1 a 2 PV jsou uvedené v tabulce 7. Ve studii 1 PV byly nežádoucí účinky definovány jako nežádoucí příhody, které se vyskytly s četností $\geq 5\%$ u pacientů s PV léčených rituximabem, s absolutním rozdílem $\geq 2\%$ v incidenci mezi skupinou s rituximabem a skupinou se standardní dávkou prednisonu do 24. měsíce. Ve studii 1 žádní pacienti neukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Ve studii 2 PV byly nežádoucí účinky definovány jako nežádoucí příhody, které se vyskytly s četností $\geq 5\%$ u pacientů s PV v ramenu s rituximabem a byly vyhodnoceny jako související.

Tabulka 7 **Nežádoucí účinky u pacientů s pemphigus vulgaris léčených rituximabem ve studii 1 PV (do 24. měsíce) a ve studii 2 PV (do 52. týdne) nebo které se vyskytly po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Herpetická infekce Herpes zoster Orální herpes Konjunktivitida Nazofaryngitida Orální kandidóza Infekce močových cest	Závažná virová infekce ¹
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Kožní papilom	
Psychiatrické poruchy	Perzistentní depresivní porucha	Deprese Podrážděnost	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	
Srdeční poruchy		Tachykardie	
Gastrointestinální poruchy		Bolest v epigastriu	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Svědění Kopřivka Porucha kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolest Bolest kloubů Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Astenie Horečka	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ²		
¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh. Viz také bod infekce níže. ² Reakce související s infuzí ve studii 1 PV zahrnovaly příznaky zaznamenané při další plánované návštěvě po každé infuzi a nežádoucí příhody, které se vyskytly v den infuze nebo do jednoho dne od infuze. Nejčastější příznaky reakce související s infuzí/preferované termíny ve studii 1 PV zahrnovaly bolest hlavy, zimnici, vysoký krevní tlak, nauzeu, astenii a bolest. Nejčastějšími příznaky reakce související s infuzí/preferovanými termíny ve studii 2 PV byly dyspnoe, erytém, hyperhidróza, návaly horka, hypotenze/nízký krevní tlak a vyrážka/pruritická vyrážka.			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly ve studii 1 PV časté (58 %). Téměř všechny reakce související s infuzí byly mírné až středně závažné. Zastoupení pacientů s reakcí související s infuzí bylo 29 % (11) pacientů po první infuzi, 40 % (15) pacientů po druhé infuzi, 13 % (5) pacientů po třetí infuzi a 10 % (4) pacientů po čtvrté infuzi. Žádní pacienti neukončili léčbu kvůli reakcím souvisejícím s infuzí. Druhy a závažnost příznaků reakcí související s infuzí byly podobné druhům a závažnosti příznaků zjištěných u pacientů s RA a GPA/MPA.

Ve studii 2 PV se reakce související s infuzí vyskytovaly především při první infuzi a s následujícími infuzemi četnost reakcí souvisejících s infuzí klesala: při první infuzi se reakce související s infuzí vyskytly u 17,9 % pacientů, při druhé u 4,5 %, při třetí u 3 % a při čtvrté u 3 %. Reakce související

s infuzí stupně 1 nebo 2 se vyskytly u 11/15 pacientů s nejméně jednou reakcí. Reakce související s infuzí stupně ≥ 3 byly hlášeny u 4/15 pacientů a vedly k ukončení léčby rituximabem; u tří z těchto čtyř pacientů se jednalo o závažné (život ohrožující) reakce. Závažné reakce související s infuzí se vyskytly při první (2 pacienti) či druhé (1 pacient) infuzi a byly vyřešeny symptomatickou léčbou.

Infekce

Ve studii 1 PV se infekce v souvislosti s léčbou se vyskytly u 14 pacientů (37 %) ve skupině s rituximabem ve srovnání s 15 pacienty (42 %) ve skupině se standardní dávkou prednisonu. Nejčastějšími infekcemi ve skupině s rituximabem byly infekce způsobené herpes simplex a zoster, bronchitida, infekce močových cest, mykóza a konjunktivitida. U 3 pacientů (8 %) ve skupině s rituximabem se vyskytlo celkem 5 závažných infekcí (pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*, trombóza vyvolaná infekcí, zánět meziobratlové ploténky, plicní infekce, stafylokoková sepe) a u 1 pacienta (3 %) ve skupině se standardní dávkou prednisonu se vyskytla jedna závažná infekce (pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*).

Ve studii 2 PV se infekce vyskytly u 42 pacientů (62,7 %) v ramenu s rituximabem. Nejčastějšími infekcemi ve skupině s rituximabem byly infekce horních cest dýchacích, zánět nosohltanu, orální kandidóza a infekce močových cest. Závažné infekce se vyskytly u 6 pacientů (9 %) v ramenu s přípravkem rituximab.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s PV léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Laboratorní odchylky

Ve studii 2 PV docházelo v ramenu s rituximabem po infuzi velmi často k přechodnému poklesu počtu lymfocytů vyvolanému úbytkem populací periferních T lymfocytů a k přechodnému poklesu hladiny fosforu. Mělo se za to, že se jednalo o reakci na premedikaci intravenózní infuzí methylprednisolonu.

Ve studii 2 PV byly často zjištěny nízké hladiny IgG a velmi často nízké hladiny IgM; nebylo ale prokázáno zvýšené riziko závažných infekcí po snížení hladin IgG nebo IgM.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Z klinických studií u lidí jsou dostupné omezené zkušenosti s podáním dávek vyšších než je schválená dávka intravenózního rituximabu. Dosud nejvyšší intravenózní dávka rituximabu testovaná u člověka je 5000 mg (2250 mg/m²), testovaná ve studii se zvyšováním dávek u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. Nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní signály.

U pacientů, u kterých se vyskytne předávkování, musí být okamžitě přerušena infuze a musí být pečlivě sledováni.

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno pět případů předávkování rituximabem. Ve třech případech nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Dva nežádoucí účinky, které byly hlášeny, byly chřipkovité (flu-like) příznaky při dávce 1,8 g rituximabu a fatální respirační selhání při dávce 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FA01

Přípravek Truxima je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab se specificky váže na transmembránový antigen CD20, což je neglykosylovaný fosfoprotein vyskytující se na pre-B a zralých B-lymfocytech. Tento antigen je exprimován na > 95 % všech B buněk ne Hodgkinsonských lymfomů.

CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech, ale není přítomen na hematopoetických kmenových buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních tkáních. Antigen se po navázání protilátky neinternalizuje a není také uvolňován z povrchu buňky. CD20 necirkuluje v plazmě jako volný antigen a tedy nevzniká kompetice o navázání protilátek.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B-lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B-lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (complement-dependent cytotoxicity, CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q, a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fc γ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD20 přítomný na B lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Počet B-lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky rituximabu. U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (s mediánem doby do zotavení až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s revmatoidní artritidou byla po podání dvou infuzí 1000 mg rituximabu v odstupech 14 dní pozorována bezprostřední deplece B lymfocytů v periferní krvi. Počet B lymfocytů v periferní krvi začal stoupat od 24. týdne a u většiny pacientů bylo pozorováno obnovení populace do 40. týdne, ať byl rituximab podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem. U malého procenta pacientů došlo po poslední dávce rituximabu k prolongované depleci periferních B-buněk trvající 2 roky nebo déle. U pacientů s GPA nebo MPA se počet periferních B-buněk snížil na < 10 buněk/ μ l po dvou týdenních infuzích rituximabu 375 mg/ m^2 a na této úrovni zůstal u většiny pacientů po dobu dalších 6 měsíců. U většiny pacientů (81 %) se po 12 měsících prokázaly známky návratu B-buněk s počtem > 10 buněk/ μ l, po 18 měsících se počet zvýšil u 87 % pacientů.

Klinické zkušenosti v léčbě ne Hodgkinsonských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Folikulární lymfom

Monoterapie

Úvodní terapie 4 dávky, jedna týdně

V pivotní studii bylo léčeno 166 pacientů s relabujícíím nebo chemorezistentním nízkým maligním nebo folikulárním B ne Hodgkinsonským lymfomem. Pacienti dostávali dávku 375 mg/ m^2 rituximabu podávaného ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) byl v populaci všech zařazených pacientů (intent-to-treat - ITT) zaznamenán ve 48 % (CI_{95%} 41 % - 56 %) případů, přičemž v 6 % případů se jednalo o odpověď úplnou (CR), v 42 % o odpověď částečnou (PR). Projikovaný medián doby do progresu onemocnění (TTP) byl u pacientů s léčebnou odpovědí stanoven na 13,0 měsíců. V analýze podskupin byla celková míra přežití vyšší u pacientů, jejichž onemocnění bylo řazeno dle IWF (International Working Formulation) do skupiny histologických podtypů B, C a D, v porovnání se skupinou A (58 % vs. 12 %), vyšší u nemocných, jejichž největší zjištělá nádorová léze ve svém největším rozměru

měřila < 5 cm v porovnání s těmi, u kterých byl průměr tumoru > 7 cm (53 % vs. 38 %) a vyšší u pacientů s chemosenzitivním relapsem v porovnání s pacienty s chemorezistentním relapsem (definováno jako trvání odpovědi méně než 3 měsíce) (50 % vs. 22 %). Odpověď na léčbu u pacientů, kteří prodělali autologní transplantaci kostní dřeně (ABMT), nastala v 78 % případů oproti 43 % u pacientů bez ABMT. Věk, pohlaví, typ lymfomu, iniciační diagnóza, přítomnost nebo absence objemného onemocnění, normální nebo vyšší hodnota LDH či extranodální onemocnění neměly na odpověď na rituximab statisticky významný vliv (Fisherův exaktní test). Statisticky signifikantní korelace ($p = 0,0186$) byla zjištěna u nemocných s infiltrací kostní dřeně - léčebná odpověď u pacientů s postižením kostní dřeně byla zaznamenána ve 40 %, u nemocných bez infiltrace v 59 %. Tato korelace ale nebyla potvrzena v krokové regresní analýze, ze které jako prognosticky významné vycházejí tyto faktory: histologický typ, bcl-2 pozitivita při zahájení léčby, rezistence na poslední chemoterapii a objemné onemocnění.

Úvodní terapie 8 dávek, jedna týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo celkem 37 pacientů s relabujícím nebo chemoresistentním lymfomem nízkého stupně malignity nebo s folikulárním B buněčným NHL léčeno rituximabem v dávce 375 mg/m², podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu osmi po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 57 % (95 % interval spolehlivosti (CI) 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %), předpokládaná střední doba do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byla 19,4 měsíce (rozmezí 5,3-38,9 měsíce).

Úvodní terapie, objemné onemocnění, 4 dávky, jedna týdně

Byla hodnocena souhrnná data ze tří různých studií, kde bylo léčeno 39 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním objemným onemocněním (rozměr jedné léze ≥ 10 cm v průměru), s nízkomaligními lymfomy nebo s folikulárními B-NHL. Pacienti byli léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m², podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 36 % (CI_{95%} 21 % - 51 %; CR 3 %, PR 33 %), projikovaný medián doby do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byl 9,6 měsíce (rozmezí 4,5-26,8 měsíce).

Opakovaná léčba 4 dávky, jedna týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo zařazeno 58 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízkomaligním lymfomem nebo folikulárním B-buněčným NHL s prokazatelnou odpovědí na předchozí terapii rituximabem, kteří byli opakovaně léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m², podávaným v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Tři z těchto pacientů dostali před zařazením dva cykly rituximabu, byli tedy ve třetím cyklu. Dva pacienti byli ve studii opakovaně léčeni dvakrát. Celkem tedy bylo hodnoceno 60 opakovaných léčebných cyklů, ORR byla 38 % (CI_{95%} 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR) s projikovaným mediánem TTP pro pacienty s léčebnou odpovědí 17,8 měsíce (rozmezí 5,4-26,6). Srovnání s TTP pacientů léčených rituximabem poprvé (TTP 12,4 měsíce) vychází příznivěji pro opakovanou léčbu.

Iniciační léčba v kombinaci s chemoterapií

V otevřené randomizované studii bylo randomizováno celkem 322 pacientů s dříve neléčeným folikulárním lymfomem do skupiny léčené buď chemoterapií CVP (cyklofosfamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do celkové dávky maximálně 2 mg v den 1, prednisolon 40 mg/m²/den ve dnech 1-5) opakující se každé 3 týdny do celkového počtu 8 cyklů, nebo do skupiny léčené rituximabem (375 mg/m²) v kombinaci s CVP (R-CVP). Rituximab byl podáván první den každého léčebného cyklu. Celkem bylo léčeno a z pohledu účinnosti analyzováno 321 pacientů (162 R-CVP a 159 CVP). Medián sledování byl 53 měsíce. Léčba R-CVP vedla proti CVP k signifikantnímu zlepšení primárního cílového parametru studie - doby do selhání léčby (27 měsíců proti 6,6 měsícům, $p < 0,0001$, log-rank test). Ve R-CVP skupině byla zaznamenána signifikantně ($p < 0,0001$, chí kvadrát test) vyšší odpověď lymfomu na léčbu (CR, Cru, PR) proti skupině CVP (80,9 % proti 57,2 %). Léčba kombinací R-CVP ve srovnání s CVP významně prodloužila dobu do progresu choroby či úmrtí, 33,6 měsíce oproti 14,7 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Medián trvání odpovědi byl ve skupině R-CVP 37,7 měsíce, ve skupině CVP byl 13,5 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test).

Srovnání celkového přežití mezi léčebnými skupinami ukázalo významný klinický rozdíl: ($p = 0.029$,

log-rank test stratifikovaný dle center): míra přežití po 53 měsících byla u pacientů v rameni R-CVP 80,9 %, zatímco u pacientů v rameni CVP to bylo 71,1 %.

Výsledky tří dalších randomizovaných studií, které použily rituximab v kombinaci s jiným chemoterapeutickým režimem než CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon α) také prokázaly významné zlepšení míry odpovědi, na čase závislých parametrů, i celkového přežití. Klíčové výsledky všech 4 studií jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 Shrnutí klíčových výsledků 4 randomizovaných studií fáze III hodnotících přínos rituximabu s různými chemoterapeutickými režimy u folikulárního lymfomu.

Studie	Léčba, počet pacientů	Střední doba sledování, měsíce	ORR %	CR %	Medián doby TTF/PFS/ EFS měsíce	Míra OS %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 měsíce 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 roků Nedosažen p < 0,001	18 měsíců 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 nedosažen p < 0,0001	48 měsíců 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 nedosažen p < 0,0001	42 měsíce 84 91 p = 0,029

EFS – Přežití bez příhody

TTP – Doba do progresu či úmrtí

PFS – Přežití bez progresu

TTF – Doba do selhání léčby

Míra OS – Míra přežití v době analýz

Udržovací terapie

Dosud neléčený folikulární lymfom

V prospektivní, otevřené, mezinárodní, multicentrické studii fáze III podstoupilo 1193 pacientů s dosud neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem indukční léčbu R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) nebo R-FCM (n = 44) dle volby zkoušejícího. Celkem 1078 pacientů odpovědělo na indukční léčbu, 1018 z nich bylo randomizováno k udržovací léčbě rituximabem (n = 505) nebo ke sledování (n = 513). Tyto dvě léčebné skupiny byly dobře vyvážené vzhledem k výchozím charakteristikám a rozsahu onemocnění. Udržovací léčba rituximabem spočívala v jedné infuzi rituximabu v dávce 375 mg/m² plochy tělesného povrchu, která byla podávána každé 2 měsíce do progresu onemocnění či nejdéle po dobu 2 let.

Byla provedena předem specifikovaná primární analýza se střední dobou sledování 25 měsíců od randomizace vedla udržovací léčba rituximabem ve srovnání se samotným sledováním u dosud neléčených pacientů s folikulárním lymfomem ke klinicky důležitému a statisticky významnému zlepšení v primárním cílovém parametru účinnosti, kterým bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím (tabulka 9).

Významný přínos udržovací léčby rituximabem byl zaznamenán také u sekundárních cílových parametrů studie, kterými byly přežití bez příhody (EFS), doba do další protilymfomové léčby (TNLT), doba do další chemoterapie (TNCT) a celková míra odpovědi (ORR) (tabulka 9).

Data z prodloužené doby sledování pacientů ve studii (medián sledování 9 let) potvrdila dlouhodobý přínos udržovací léčby rituximabem z hlediska PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabulka 9).

Tabulka 9 Přehled účinnosti rituximabu vs. sledování v době primární analýzy dle protokolu a po uplynutí mediánu sledování 9 let (závěrečná analýza)

	Primární analýza (medián sledování: 25 měsíců)		Závěrečná analýza (medián sledování: 9,0 let)	
	Sledování n=513	Rituximab n=505	Sledování n=513	Rituximab n=505
Primární parametr účinnosti				
Přežití bez progresce (medián)	NR	NR	4,06 roky	10,49 let
log-rank p hodnota	<0,0001		<0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
snížení rizika	50 %		39 %	
Sekundární parameter účinnosti				
Celkové přežití (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p hodnota	0,7246		0,7948	
poměr rizik (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
snížení rizika	11 %		-6%	
Přežití bez příhody (medián)	38 měsíců	NR	4,04 roky	9,25 let
log-rank p hodnota	<0,0001		<0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
snížení rizika	46 %		36 %	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 let	NR
log-rank p hodnota	0,0003		<0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
snížení rizika	39 %		34 %	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 let	NR
log-rank p hodnota	0,0011		0,0004	
poměr rizik (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
snížení rizika	40 %		39 %	
Celkový výskyt odpovědi *	55 %	74 %	61 %	79 %
p hodnota chi-kvadrát testu	<0,0001		<0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Četnost kompletních remisí (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	67 %
p hodnota chi-kvadrát testu	<0,0001		<0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*Na konci udržovací léčby/sledování; výsledky konečné analýzy s mediánem doby sledování 73 měsíců

NR: nebylo možno dosáhnout v době klinické uzávěrky; TNCT: doba do další chemoterapie; TNLT: doba do další protilymfomové léčby.

Udržovací léčba rituximabem poskytla konzistentní přínos pro všechny předdefinované hodnocené podskupiny: pohlaví (muži, ženy), věk (do 60 let, nad 60 let včetně), hodnota FLIPI ($\leq 1, 2$ nebo ≥ 3), indukční léčba (R-CHOP, R-CVP nebo R-FCM) a bez ohledu na kvalitu léčebné odpovědi na indukční léčbu (CR, CRu nebo PR). Exploratorní analýzy prospěchu udržovací léčby prokázaly méně výrazný účinek u starších pacientů (> 70 let), hodnocený vzorek však byl malý.

Relabující/refrakterní folikulární lymfom

V prospektivní, otevřené, mezinárodní, multicentrické klinické studii fáze III bylo v prvním kroku indukční terapie randomizováno 465 pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem do skupiny podstupující CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; $n = 231$) nebo do skupiny léčené rituximabem plus CHOP (R-CHOP, $n = 234$). Dvě léčebné skupiny byly vyvážené z hlediska vstupních charakteristik a stavu onemocnění. Celkem 334 pacientů, kteří po indukční terapii dosáhli kompletní nebo částečné remise, bylo randomizováno v druhém kroku do skupiny s udržovací terapií rituximabem ($n = 167$) nebo do skupiny podstupující pouze observaci ($n = 167$). Udržovací léčba rituximabem spočívala v aplikaci jedné infuze rituximabu v dávce 375 mg/m^2 plochy povrchu těla, která byla podávána jedenkrát za 3 měsíce až do doby progresce choroby nebo nejvýše po dobu

dvou let.

Závěrečná analýza účinnosti zahrnovala všechny pacienty, kteří byli randomizováni v obou částech studie. Po mediánu doby sledování, která byla u pacientů randomizovaných do indukční fáze průměrně 31 měsíců, se výsledky pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří podstoupili terapii R-CHOP v porovnání s CHOP, signifikantně zlepšily (viz tabulka 10).

Tabulka 10 Indukční fáze: přehled výsledků účinnosti CHOP vs. R-CHOP (medián doby sledování 31 měsíců)

	CHOP	R-CHOP	Hodnota p	Snížení rizika ¹⁾
Primární účinnost				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Odhady vypočítány na základě poměrů rizik

²⁾ Poslední protinádorová odpověď stanovená zkoušejícím. "Primární" statistické testy pro "odpověď" byly vyjádřeny jako trend testu CR versus PR versus nulová odpověď (p < 0,0001)

Vysvětlivky: NA: nedostupná data; ORR: celkový výskyt odpovědi; CR: kompletní odpověď; PR: částečná odpověď

U pacientů randomizovaných do udržovací fáze klinické studie byl medián doby observace 28 měsíců od randomizace. Udržovací léčba rituximabem vedla ke klinicky relevantnímu a statisticky významnému zlepšení z hlediska primárního cílového parametru, PFS (doba od randomizace do udržovací fáze do relapsu, progresu choroby nebo úmrtí) při srovnání s observační skupinou (bez léčby) (p < 0,0001, log-rank test). Dosažený medián PFS byl 42,2 měsíce ve skupině s udržovací léčbou rituximabem v porovnání s 14,3 měsíce ve skupině bez léčby. Použití regresní analýzy (Coxův model) ukázalo, že v důsledku udržovací léčby rituximabem je riziko progresu nebo úmrtí sníženo o 61 % ve srovnání se skupinou bez léčby (95 % CI; 45 % - 72 %). Odhad počtu odpovědí bez progresu vycházející z Kaplan-Meierových křivek po 12 měsících léčby byl 78 % ve skupině s udržovací léčbou rituximabem oproti 57 % ve skupině bez léčby. Analýza celkového přežití potvrdila signifikantní výhodnost udržovací léčby rituximabem oproti observační skupině (p = 0,0039 log-rank test). V důsledku udržovací léčby rituximabem bylo riziko úmrtí sníženo o 56 % (95 % CI; 22 % - 75 %).

Tabulka 11 Udržovací fáze: přehled výsledků účinnosti ve skupině léčené rituximabem oproti observační skupině (medián doby sledování 28 měsíců)

Parametr účinnosti	Určení mediánu doby (měsíce) k dosažení stanoveného parametru metodou Kaplan-Meier			Snížení rizika
	Sledování (n = 167)	Rituximab (n = 167)	Log-Rank hodnota p	
Doba přežití bez progresu (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0039	56 %
Doba do nové léčby lymfomu	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Doba přežití bez známek onemocnění ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analýza podskupin				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: nedosaženo; ^a: relevantní pouze u pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi

Výhodnost udržovací léčby rituximabem byla potvrzena ve všech analyzovaných podskupinách bez ohledu na indukční režim (CHOP nebo R-CHOP) nebo kvalitu odpovědi v rámci indukční léčby (CR

nebo PR) (viz tabulka 11). V důsledku udržovací léčby rituximabem byl významně prodloužen medián PFS u pacientů odpovídajících na indukční terapii CHOP (medián PFS 37,5 měsíce vs. 11,6 měsíce, $p < 0,0001$), stejně jako u pacientů odpovídajících na indukční léčbu R-CHOP (medián PFS 51,9 měsíce vs. 22,1 měsíce, $p = 0,0071$). Přestože se jednalo o malé podskupiny, ukázala se udržovací léčba rituximabem signifikantně výhodnou i z hlediska celkového přežití, a to jak u pacientů odpovídajících na CHOP, tak u pacientů odpovídajících na R-CHOP, ačkoli pro potvrzení tohoto zjištění je zapotřebí delší doba sledování po léčbě.

Difúzní velkobuněčný ne Hodgkinův lymfom z B buněk u dospělých pacientů

399 dosud neléčených starších pacientů (věk 60 až 80 let) s diagnostikovaným difúzním velkobuněčným B-nehodgkinským lymfomem bylo v rámci randomizované, otevřené studie léčeno osmi cykly standardní chemoterapie CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² den 1, doxorubicin 50 mg/m² den 1, vinkristin 1,4 mg/m² den 1 do maximální dávky 2 mg a prednisolon 40 mg/m²/den podávaný ve dnech 1-5) aplikované v intervalu 3 týdnů po osm cyklů nebo rituximab s chemoterapií CHOP (R-CHOP). Rituximab byl podáván první den každého léčebného cyklu.

Závěrečná analýza účinnosti byla provedena u všech randomizovaných pacientů (197 CHOP, 202 R-CHOP) a medián trvání následného sledování byl přibližně 31 měsíců. Obě skupiny byly vyrovnané s ohledem na charakteristiku a pokročilost onemocnění na počátku léčby. Závěrečná analýza potvrdila, že léčebný režim R-CHOP byl spojen s klinicky relevantním a statisticky významným prodloužením přežití bez výskytu nežádoucích příhod (což byl hlavní parametr účinnosti, kde příhodou bylo úmrtí, relaps nebo progresse lymfomu, nebo zahájení nové léčby lymfomu) ($p = 0,0001$). Medián trvání bezpříznakového období stanovený metodou Kaplan-Meier byl 35 měsíců ve skupině léčené režimem R-CHOP, ve srovnání s 13 měsíci ve skupině léčené režimem CHOP, což představuje snížení rizika o 41 %. Celkové přežití ve 24. měsíci bylo 68,2 % ve skupině léčené R-CHOP ve srovnání s 57,4 % ve skupině léčené režimem CHOP. Následná analýza trvání celkového přežití, provedená s mediánem doby následného sledování 60 měsíců, potvrdila větší prospěšnost R-CHOP než CHOP ($p = 0,0071$), což představuje snížení rizika o 32 %.

Analýza všech sekundárních parametrů (míra odpovědi, přežití bez známek progresse, přežití bez známek nemoci, trvání odpovědi) ověřila léčebný účinek R-CHOP ve srovnání s CHOP. Míra úplné odpovědi na léčbu po 8 cyklech byla 76,2 % ve skupině léčené R-CHOP a 62,4 % ve skupině léčené CHOP ($p = 0,0028$). Riziko progresse nemoci se snížilo o 46 % a riziko relapsu o 51 %. Ve všech podskupinách pacientů (pohlaví, věk, IPI korigovaný na věk, stadium nemoci dle Ann Arbor, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomy, objemná choroba, mimouzlinová manifestace, postižení kostní dřeně) byly poměry rizik pro asymptomatické přežití a celkové přežití (R-CHOP oproti CHOP) nižší než 0,83 a 0,95. Režim R-CHOP byl spojen se zlepšeným výsledkem léčby u vysoce rizikových a nízkorizikových pacientů podle IPI korigovaného na věk.

Klinické laboratorní nálezy

U 67 pacientů vyšetřovaných pro přítomnost HAMA (protilátky proti myším antigenům) nebyla zaznamenána žádná odpověď. Z 356 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost protilátek pro léku (ADA) bylo 1,1 % pozitivních (4 pacienti).

Chronická lymfocytární leukemie

Ve dvou otevřených, randomizovaných studiích bylo celkem 817 dosud neléčených pacientů a 552 pacientů s relabující/refrakterní CLL randomizováno k léčbě buď chemoterapií FC (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², dny 1-3) podávané každé 4 týdny v 6 cyklech nebo k léčbě rituximabem v kombinaci s chemoterapií FC (R-FC). Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² během prvního dne prvního cyklu před chemoterapií a v dávce 500 mg/m² v den 1 následných léčebných cyklů. Ze studie s relabující/refrakterní CLL byli vyloučeni pacienti, kteří byli dříve léčeni monoklonálními protilátkami nebo kteří nereagovali (definováno jako nedosažení částečné remise po dobu nejméně 6 měsíců) na léčbu fludarabinem nebo jakýmkoliv nukleosidovým analogem. Analýza účinnosti byla provedena u 810 pacientů (403 R-FC, 407 FC) ze studie s první linií léčby (tabulka 12a

a tabulka 12b) a u 552 pacientů (276 R-FC, 276 FC) ze studie s relabující/refrakterní CLL (viz tabulka 13).

Ve studii s první linií léčby při mediánu doby sledování 48,1 měsíce byl medián přežití bez progresu ve skupině R-FC 55 měsíců a ve skupině FC 33 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Analýza celkového přežití nadále prokazuje významný přínos léčby R-FC oproti samotné chemoterapii FC ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabulka 12a). Přínos ve smyslu prodloužení PFS byl konzistentně pozorován ve většině podskupin pacientů analyzovaných na základě vstupního rizika choroby (tj. pro stadia choroby dle Bineta A-C) (tabulka 12b).

Tabulka 12a Léčba chronické lymfocytární leukemie v první linii
přehled výsledků účinnosti pro rituximab plus FC vs. samotné FC - medián doby sledování 48,1 měsíce

Parametr účinnosti	Odhad střední doby do příhody dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0319	27 %
Přežití bez příhody	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Léčebná odpověď (CR, nPR, či PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Četnost CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvání odpovědi*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Přežití bez známek choroby (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Doba do další léčby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Analýza léčebné odpovědi a míry CR pomocí Chí-kvadrátového testu. NR: nedosaženo; n.a.: není použitelné

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR

** : týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR

Tabulka 12b První linie léčby chronické lymfocytární leukemie
poměry rizik pro přežití bez progresu podle stadia dle bineta (ITT) – medián doby sledování 48,1 měsíce

Přežití bez progresu (PFS)	Počet pacientů		Poměr rizik (95 % CI)	p-hodnota (Wald test, neadjustovaný)
	FC	R-FC		
Stadium A dle Bineta	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium B dle Bineta	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stadium C dle Bineta	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Interval spolehlivosti

Ve studii s relabující/refrakterní CLL bylo přežití bez progresu (primární cílový parametr) 30,6 měsíců ve skupině R-FC a 20,6 měsíců ve skupině FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Prospěch PFS byl pozorován u téměř všech pacientů analyzovaných subskupin podle rizika onemocnění na začátku studie. Mírné, ale ne významné zlepšení v celkovém přežití bylo zaznamenáno v rameni R-FC v porovnání s FC.

Tabulka 13 Léčba relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie – shrnutí výsledků účinnosti rituximabu s FC v porovnání s FC samotným (medián doby sledování

25,3 měsíců).

Parametr účinnosti	Odhad mediánu doby do příhody dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové přežití	51,9	NR	0,2874	17 %
Přežití bez příhody	19,3	28,7	0,0002	36 %
Léčebná odpověď (CR, nPR, či PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Míry CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvání odpovědi *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Přežití bez známek choroby (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Doba do další léčby	34,2	NR	0,0024	35 %

Analýza léčebné odpovědi a míry CR pomocí Chi-kvadrátového testu. NR: nedosaženo n.a.: není použitelné

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR;

** : týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR;

Výsledky z dalších podpůrných studií, které využívaly v léčbě CLL rituximab v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy u dříve neléčených a/nebo relabujících/refrakterních pacientů s CLL (zahrnující CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin a kladribin) také ukázaly vysokou míru úplných odpovědí s přínosem ohledně PFS, i když s mírně vyšší toxicitou (zvláště myelotoxicitou). Tyto studie podporují užití rituximabu s jakoukoli chemoterapií.

Údaje od přibližně 180 pacientů předléčených rituximabem prokázaly klinický prospěch (včetně CR) a podporují opakovanou léčbu rituximabem.

Pediatriká populace

Byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie chemoterapie v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) (kortikosteroidy, vinkristin, cyklofosamid, vysokodávkový methotrexát, cytarabin, doxorubicin, etoposid a intratekální trojkombinace [methotrexát/cytarabin/kortikosteroid]) v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem u pediatrických pacientů s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL. Pokročilý je definován jako stadium III se zvýšenou hladinou LDH („B-vysoké“) (LDH > dvojnásobek horní hranice normy pro dospělé [$> N \times 2$]) nebo jakékoliv stadium IV nebo BAL. Pacienti byli randomizováni do skupiny s chemoterapií LMB nebo šesti intravenózními infuzemi rituximabu v dávce 375 mg/m² povrchu těla v kombinaci s chemoterapií LMB (po dvou v každém ze dvou indukčních cyklů a po jedné v každém ze dvou konsolidačních cyklů chemoterapie v režimu LMB). Do analýz účinnosti bylo zahrnuto celkem 328 randomizovaných pacientů, z nichž jeden pacient mladší 3 let dostal rituximab v kombinaci s chemoterapií v režimu LMB.

Výchozí charakteristiky v obou léčebných ramenech - LMB (chemoterapie LMB) a R-LMB (chemoterapie LMB s rituximabem) - byly dobře vyváženy. Medián věku pacientů byl 7 let v ramenu LMB a 8 let v ramenu R-LMB. Přibližně polovina pacientů byla ve skupině B (50,6 % v ramenu LMB a 49,4 % v ramenu R-LMB), 39,6 % bylo ve skupině C1 v obou ramenech a ve skupině C3 bylo 9,8 % pacientů z ramene LMB a 11,0 % z ramene R-LMB. Většina pacientů měla na základě Murphyho klasifikace BL stadia III (45,7 % v ramenu LMB a 43,3 % v ramenu R-LMB) nebo BAL s negativním nálezem v CNS (21,3 % v ramenu LMB a 24,4 % v ramenu R-LMB). Méně než polovina pacientů (45,1 % v obou ramenech) měla postiženou kostní dřev a většina pacientů (72,6 % v ramenu LMB a 73,2 % v ramenu R-LMB) byla bez postižení CNS. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez příhod (EFS) s definicí příhody jako výskyt progresivního onemocnění, relapsu, druhé malignity, úmrtí z jakékoliv příčiny nebo absence odpovědi s průkazem životaschopných buněk v reziduu po druhém cyklu CYVE podle toho, co nastane dříve. Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS) a úplná remise (CR).

Při předem specifikované interim analýze s mediánem následného sledování přibližně 1 rok bylo zjištěno klinicky relevantní zlepšení primárního cílového parametru EFS s odhadovaným ročním výskytem 94,2 % (95% CI 88,5-97,2 %) v ramenu R-LMB vs. 81,5 % (95% CI 73,0-87,8 %) v ramenu LMB a s HR 0,33 (95% CI 0,14-0,79) upraveným na základě Coxova modelu. Na základě tohoto výsledku byla randomizace na doporučení nezávislé komise pro kontrolu studijních dat (IDMC) zastavena a pacienti v ramenu LMB mohli být převedeni do ramene s rituximabem.

Primární analýzy účinnosti byly provedeny s 328 randomizovanými pacienty s mediánem následného sledování 3,1 roku. Přehled výsledků je uveden v tabulce 14.

Tabulka 14 Přehled výsledků primární analýzy účinnosti (populace ITT)

Analýza	LMB (n = 164)	R-LMB (n = 164)
EFS	28 příhod	10 příhod
	Jednostranný log-rank test s hodnotou p 0,0006	
	HR upravený na základě Coxova modelu 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
Výskyt EFS po 3 letech	82,3 % (95% CI: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95% CI: 89,1 %; 96,7 %)
OS	20 úmrtí	8 úmrtí
	Jednostranný log-rank test s hodnotou p 0,0061	
	HR upravený na základě Coxova modelu 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
Výskyt OS po 3 letech	87,3 % (95% CI: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95% CI: 90,5 %; 97,5 %)
Výskyt CR	93,6 % (95% CI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95% CI: 88,8 %; 97,2 %)

Primární analýza účinnosti prokázala přínos rituximabu v kombinaci s chemoterapií LMB z hlediska EFS ve srovnání se samotnou chemoterapií LMB; EFS HR 0,32 (90% CI 0,17-0,58) po úpravě pomocí Coxovy regresní analýzy pro národní skupinu, histologii a léčebnou skupinu. Zatímco nebyly pozorovány mezi oběma léčebnými skupinami žádné významné rozdíly v počtech pacientů, kteří dosáhli CR, přínos přidání rituximabu k chemoterapii LMB byl prokázán i pro sekundární cílový parametr OS; OS HR 0,36 (95% CI 0,16-0,81).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s folikulárním lymfomem a chronickou lymfocytární leukémií a v pediatrické populaci od narození do < 6 měsíců s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinické zkušenosti v léčbě revmatoidní artritidy

Bezpečnost a účinnost rituximabu z hlediska zmírnění příznaků a známek revmatoidní artritidy u pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) byly demonstrovány v pivotní randomizované, kontrolované, dvojité zaslepené, multicentrické studii (studie 1).

Studie 1 hodnotila 517 pacientů, kteří vykazovali nedostatečné odpovědi nebo nesnášenlivost na jednu či více terapií inhibitory TNF. Pacienti, kteří byli vybráni do studií, měli aktivní revmatoidní artritidu, diagnostikovanou v souladu s kritérii Amerického sdružení pro revmatologii (ACR, American College of Rheumatology). Rituximab byl podán ve formě dvou i.v. infuzí s odstupem 15 dnů.

Pacienti dostávali 2 x 1000 mg rituximabu intravenózní infuzí nebo placebo v kombinaci s MTX.

Všichni pacienti dostávali souběžnou léčbu 60 mg perorálního prednisonu ve dnech 2-7 a 30 mg ve dnech 8-14 po první infuzi. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu odpovědi ACR20. Pacienti byli dále sledováni i po týdnu 24 z hlediska dlouhodobých cílových parametrů, což zahrnovalo i radiologické vyšetření po 56 týdnech a 104 týdnech. Během této doby dostalo mezi týdny 24 a 56 rituximab v rámci prodloužené otevřené klinické studie 81 % pacientů ze skupiny léčené původně placebem.

Studie s rituximabem u pacientů s časnou artritidou (pacienti bez předchozí léčby methotrexátem a pacienti s nedostatečnou odpovědí na methotrexát, ale dosud neléčení inhibitory TNF-alfa) splnily své primární cílové parametry. Rituximab není u těchto pacientů indikován, protože údaje o bezpečnosti týkající se dlouhodobé léčby rituximabem nejsou dostatečné, zvláště co se týká rizika rozvoje malignit a PML.

Výsledky z hlediska aktivity onemocnění

Rituximab v kombinaci s methotrexátem významně zvýšil podíl pacientů vykazujících nejméně 20% zlepšení ACR skóre ve srovnání s pacienty léčenými samotným methotrexátem (viz tabulka 15). Ve všech vývojových studiích byl prospěch léčby u pacientů obdobný nezávisle na věku, pohlaví, ploše povrchu těla, rase, počtu předchozích terapií nebo stavu onemocnění.

Klinicky a statisticky významné zlepšení bylo zaznamenáno také ve všech jednotlivých složkách ACR odpovědi (počet oteklých a bolestivých kloubů, celkové hodnocení pacientem a lékařem, skóre indexu HAQ, hodnocení stupně bolesti a C-reaktivních proteinů (mg/dl)).

Tabulka 15 Klinické výsledky podle primárního cílového parametru účinnosti ve studii 1 (populace všech zařazených pacientů - ITT population)

	Výsledek†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Studie 1		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR odpověď (dobrá/střední)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Průměrná změna DAS	-0,34	-1,83***

† Výsledek v 24 týdnech

Významný rozdíl v porovnání s placebem + MTX v době hodnocení primárního cílového parametru účinnosti: *** $p \leq 0,0001$

Pacienti léčení rituximabem v kombinaci s methotrexátem měli významně větší snížení skóre aktivity onemocnění (DAS28) než pacienti dostávající pouze methotrexát (tabulka 12). Ve všech studiích bylo dosaženo podobně dobré až střední odpovědi dle kritérií Evropské ligy proti revmatismu (EULAR, European League Against Rheumatism) u významně většího počtu pacientů dostávajících rituximab a methotrexát ve srovnání s pacienty léčenými samotným methotrexátem (tabulka 15).

Radiologická odpověď

Strukturální poškození kloubů bylo hodnoceno radiograficky a bylo vyjádřeno jako změna v modifikovaném celkovém skóre dle Sharpa (mTSS, modified Total Sharp Score) a jeho jednotlivých položkách – ve skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbin.

Ve studii 1 prováděné u pacientů s nedostatečnou odpovědí či s nesnášenlivostí jedné či více léčebných inhibitory TNF, kteří dostávali rituximab v kombinaci s methotrexátem, byla prokázána po 56 týdnech významně menší radiologická progresse než u pacientů, kteří byli zpočátku léčení samotným methotrexátem. Z pacientů léčených původně samotným methotrexátem jich do týdne 56 81 % podstoupilo léčbu rituximabem buďto jako záchrannou léčbu mezi týdny 16-24 nebo v průběhu prodloužené studie. Větší část pacientů léčená od počátku kombinací rituximab/MTX také neměla po 56 týdnech progresi erozí (tabulka 16).

Tabulka 16 Radiografické výsledky v 1. roce (mITT populace)

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 × 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Průměrná změna od výchozích hodnot:		
Modifikované celkové skóre dle Sharpa	2,30	1,01*
Skóre erozí	1,32	0,60*
Skóre zúžení kloubních štěrbin	0,98	0,41**
Podíl pacientů bez radiografických změn	46 %	53 %, NS
Podíl pacientů bez erozivních změn	52 %	60 %, NS

150 pacientů původně randomizovaných do skupiny s placebem + MTX ve studii 1 dostalo během jednoho roku alespoň jeden cyklus léčby RTX + MTX

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

Inhibice rychlosti progresu kloubního poškození byla rovněž pozorována dlouhodobě. Radiografická analýza ve 2. roce ve studii 1 prokázala významné snížení progresu strukturálního kloubního poškození u pacientů, kteří dostávali rituximab v kombinaci s methotrexátem v porovnání s methotrexátem samotným, stejně jako významně vyšší podíl pacientů bez progresu kloubního poškození během dvou let.

Fyzické funkce a výsledky z hlediska kvality života

Bylo pozorováno významné snížení hodnot indexu HAQ-DI a indexu únavy (FACIT-Fatigue) u pacientů léčených rituximabem ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem. Podíl pacientů léčených rituximabem, který vykazoval minimální klinicky významný rozdíl (MCID, minimal clinically important difference) v HAQ-DI (definovaném jako pokles individuálního celkového skóre o > 0,22), byl rovněž vyšší, než mezi pacienty dostávajícími methotrexát samotný (tabulka 14).

Významné zlepšení kvality života v souvislosti se zdravím bylo rovněž prokázáno významným zlepšením jak ve skóre fyzického zdraví (PHS, physical health score) tak i skóre mentálního zdraví (MHS, mental health score) v dotazníku SF-36. Kromě toho dosáhl MCID v těchto skóre i významně vyšší podíl pacientů (tabulka 17).

Tabulka 17 Výsledky fyzických funkcí a kvality života v týdnu 24 ve studii 1

Výsledky†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
	n = 201	n = 298
Průměrná změna v HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Průměrná změna ve FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
Průměrná změna ve SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Průměrná změna ve SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

† Výsledky v týdnu 24

Významný rozdíl ve srovnání s placebem v době hodnocení primárního cílového parametru účinnosti: * p < 0,05,

p < 0,001 *p ≤ 0,0001

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

Účinnost u pacientů séropozitivních na autoprotilátky (RF a/nebo anti-CCP)

Pacienti séropozitivní na revmatoidní faktor (RF) a/nebo anti-CCP (anti-Cyclic Citrullinated Peptide), kteří byli léčeni rituximabem v kombinaci s methotrexátem, vykazovali lepší odpověď v porovnání s pacienty negativními na obě autoprotilátky.

Parametry účinnosti u pacientů léčených rituximabem byly analyzovány na základě stavu autoprotilátek před zahájením léčby. V týdnu 24 měli pacienti, kteří byli séropozitivní na RF a/nebo

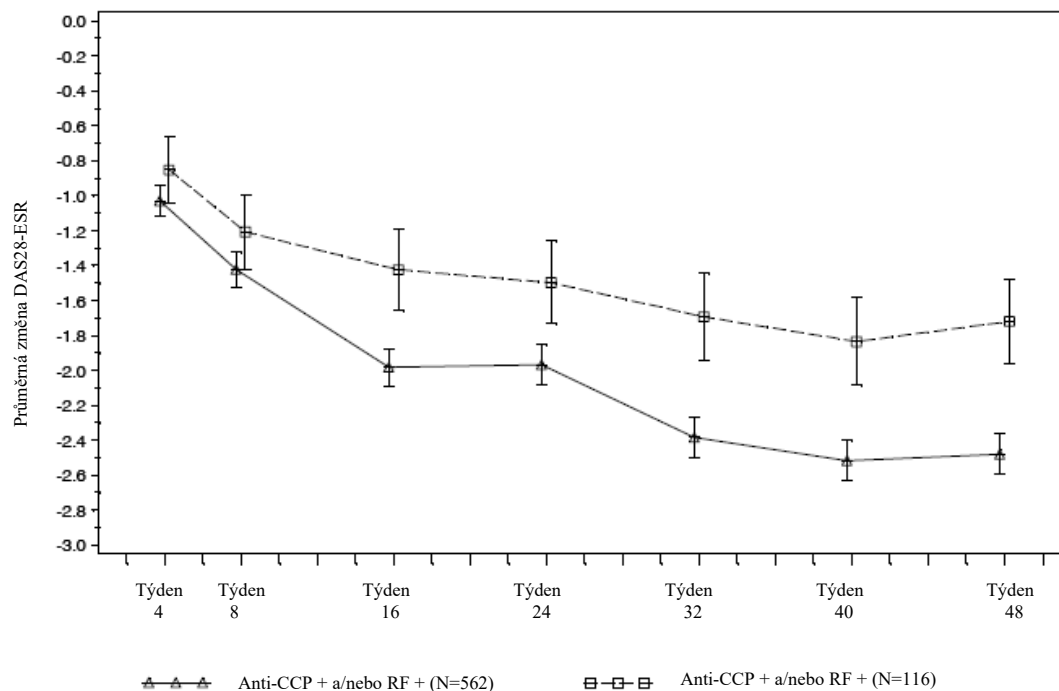
anti-CCP v úvodu léčby, významně větší šanci, že dosáhnou odpovědi ACR20 a ACR50, v porovnání se séronegativními pacienty ($p = 0,0312$ and $p = 0,0096$) (tabulka 18). Tyto nálezy byly shodné v týdnu 48, kdy séropozitivita autoprotilátek rovněž významně zvyšovala pravděpodobnost dosažení ACR70. V týdnu 48 byla u séropozitivních pacientů 2-3násobně vyšší pravděpodobnost, že dosáhnou ACR odpovědi, ve srovnání s pacienty séronegativními. U séropozitivních pacientů docházelo rovněž k významně většímu poklesu DAS28-ESR v porovnání se séronegativními pacienty (obrázek 1).

Tabulka 18 Shrnutí účinnosti podle stavu autoprotilátek v úvodu léčby

	Týden 24		Týden 48	
	Séropozitivní (n = 514)	Séronegativní (n = 106)	Séropozitivní (n = 506)	Séronegativní (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR reakce (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Průměrná změna DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Hladiny významnosti byly definovány jako * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

Obrázek 1: Změny DAS28-ESR od výchozích hodnot podle stavu autoprotilátek v úvodu léčby

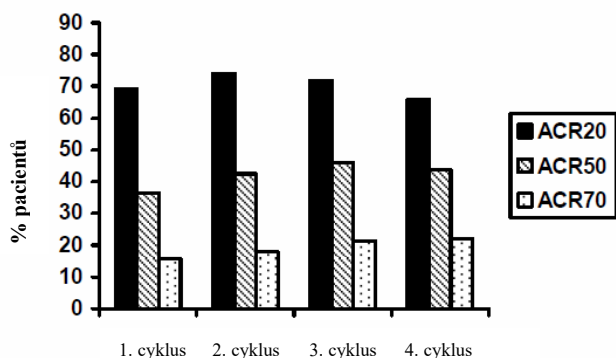


Dlouhodobá účinnost při opakovaných cyklech léčby

Léčba rituximabem v kombinaci s methotrexátem vedla při opakovaných cyklech léčby k setrvalému zlepšení klinických objektivních i subjektivních příznaků RA, jak vyplývá z ACR, DAS28-ESR a EULAR odpovědí, které jsou průkazné u všech studovaných populací pacientů (obrázek 2). Bylo pozorováno setrvalé zlepšení fyzických funkcí, což naznačuje HAQ-DI skóre a podíl pacientů, kteří dosáhli MCID pro HAQ-DI.

Obrázek 2: ACR odpovědi ve 4 cyklech léčby (24 týdnů po každém cyklu (na pacienta a

návštěvu) u pacientů s nedostatečnou odpovědí na inhibitory TNF (n = 146)



Klinické laboratorní nálezy

Celkem 392 z 3095 (12,7 %) pacientů s revmatoidní artritidou v klinických studiích s rituximabem bylo po terapii pozitivně testováno na přítomnost ADA. Tvorba ADA nebyla u většiny pacientů spojena s klinickým zhoršením ani se zvýšeným rizikem reakce na následné infuze. Tvorba ADA může být spojena se zhoršením reakcí na infuzi nebo alergických reakcí, které se objevují po druhé infuzi následného cyklu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s autoimunitní artritidou. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinické zkušenosti u granulomatózy s polyangiitidou (GPA) a mikroskopické polyangiitidy (MPA)

Indukce remise u dospělých

Ve studii 1 GPA/MPA, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící non-inferioritu přípravku bylo zařazeno a léčeno celkem 197 pacientů ve věku 15 let nebo starších se závažnou aktivní GPA (75 %) a MPA (24 %).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď perorálním cyklofosfamidem v dávce 2 mg/kg/den podávané denně po dobu 3-6 měsíců, nebo k léčbě rituximabem (375 mg/m²) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Všichni pacienti v rameni s cyklofosfamidem dostávali udržovací léčbu azathioprinem v průběhu období následného sledování. Pacienti v obou ramenech dostávali pulsní intravenózní (i.v.) léčbu methylprednisolonem v denní dávce 1000 mg (nebo ekvivalentní dávku jiného glukokortikoidu) po dobu 1-3 dnů, po které následovala perorální léčba prednisonem (1 mg/kg/den s maximální dávkou nepřesahující 80 mg/den). Léčba prednisonem musela být ukončena do 6 měsíců od zahájení studijní léčby.

Primárním výsledkem bylo dosažení úplné remise v 6. měsíci definované jako BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 a vysazení léčby glukokortikoidy. Předem určená hranice non-inferiority pro rozdíl v léčbě byla 20 %. Studie prokázala non-inferioritu rituximabu vůči cyklofosfamidu u úplné remise (CR) v 6. měsíci léčby (tabulka 19).

Účinnost byla pozorována jak u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním, tak i u pacientů s relabujícím onemocněním (tabulka 20).

Tabulka 19 Procento dospělých pacientů, kteří dosáhli úplné remise v 6. měsíci (populace

všech zařazených pacientů - intent-to-treat population*)

	Rituximab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Rozdíl v léčbě (rituximab-cyklofosfamid)
Míra	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1% ^b CI (-3,2 %, 24,3 %) a

- CI = interval spolehlivosti

- * Nejhorší zaznamenaný případ

^a Non-inferiorita byla prokázána, protože nižší hranice (-3,2 %) byla vyšší než předem stanované hranice noninferiority (-20 %).

^b 95,1 % hladina spolehlivosti odpovídá dalšímu 0,001 alfa k výpočtu průběžné analýzy účinnosti.

Tabulka 20 Úplná remise v 6. měsíci podle stavu onemocnění

	Rituximab	Cyklofosfamid	Rozdíl (CI 95%)
Všichni pacienti	n = 99	n = 98	
nově diagnostikovaní	n = 48	n = 48	
relabující	n = 51	n = 50	
Úplná remise			
Všichni pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Nově diagnostikovaní	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6; 15,3)
Relabující	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

u pacientů s chybějícími údaji se použil nejhorší zaznamenaný případ.

Úplná remise ve 12 a 18 měsících

Ve skupině léčené rituximabem dosáhlo úplné remise 48 % pacientů ve 12 měsících a 39 % pacientů v 18 měsících. U pacientů léčených cyklofosfamidem (následovaným azathioprinem k udržení úplné remise) dosáhlo úplné remise 39 % pacientů ve 12 měsících a 33 % pacientů v 18 měsících. Od 12. do 18. měsíce bylo ve skupině léčené rituximabem pozorováno 8 relapsů, ve srovnání s 4 relapsy ve skupině léčené cyklofosfamidem.

Laboratorní vyšetření

Celkem 23/99 (23 %) pacientů léčených rituximabem v této studii bylo ze studie indukce remise bylo ADA pozitivních do 18. měsíce. Žádný z 99 pacientů léčených rituximabem nebyl ADA pozitivní při screeningu. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost ve studii indukce remise.

Udržovací léčba dospělých

V prospektivní, multicentrické, kontrolované, otevřené studii bylo celkem 117 pacientů (88 s GPA, 24 s MPA a 5 s renálně limitovanou ANCA-asociovanou vaskulitidou) v remisi onemocnění randomizováno do ramena s azathioprinem (59 pacientů) nebo do ramena s rituximabem (58 pacientů). Zařazení pacienti byli ve věku od 21 do 75 let a měli nově diagnostikované či relabující onemocnění v úplné remisi po kombinované léčbě glukokortikoidy a pulzy cyklofosfamidu. Většina pacientů byla ANCA pozitivní při diagnóze nebo během onemocnění a měla histologicky prokázanou nekrotizující vaskulitidu drobných cév s klinickým fenotypem GPA nebo MPA nebo renálně limitovanou ANCA-asociovanou vaskulitidu nebo obojí.

Léčba k indukci remise zahrnovala prednison podávaný intravenózně podle úsudku zkoušejícího lékaře, kterému u některých pacientů předcházely pulzy methylprednisolonu, a pulzy cyklofosfamidu do dosažení remise po 4 až 6 měsících. V té době - a nejvýše do 1 měsíce po posledním pulzu cyklofosfamidu - byli pacienti randomizováni do ramena s rituximabem (dvě intravenózní infuze 500 mg s odstupem dvou týdnů [v den 1 a den 15], a poté jedna intravenózní infuze 500 mg každých 6 měsíců po dobu 18 měsíců) nebo do ramena s azathioprinem (podávaným perorálně v dávce 2 mg/kg/den po dobu 12 měsíců, pak 1,5 mg/kg/den po dobu 6 měsíců, a nakonec 1 mg/kg/den po dobu 4 měsíců (s ukončením léčby po těchto 22 měsících)). Dávka prednisonu byla postupně snižována, a

následně byla udržována přibližně na 5 mg denně po dobu nejméně 18 měsíců od randomizace. Postupně snižování dávky prednisonu a rozhodnutí o ukončení léčby prednisonem po 18 měsících záviselo na úsudku zkoušejícího lékaře.

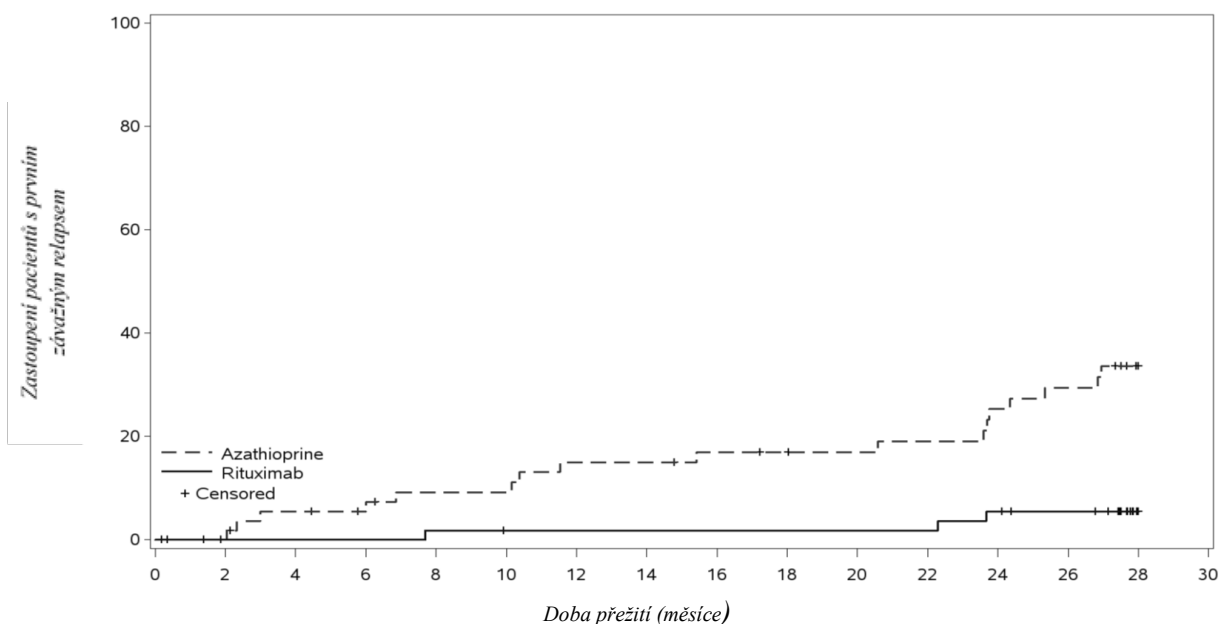
Všichni pacienti byli sledováni do 28. měsíce (10 měsíců, resp. 6 měsíců po poslední infuzi rituximabu nebo po poslední dávce azathioprinu). U všech pacientů s počtem CD4+ T lymfocytů nižším než 250/mm³ byla požadována profylaxe pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii*. Primárním cílovým parametrem byl výskyt závažných relapsů ve 28. měsíci.

Výsledky

V 28. měsíci se závažný relaps (definovaný jako opakovaný výskyt klinických a/nebo laboratorních projevů vaskulitidy [BVAS > 0], který by mohl vést k orgánovému selhání nebo poškození nebo ohrožení života) vyskytl u 3 pacientů (5%) ve skupině s rituximabem a u 17 pacientů (29%) ve skupině s azathioprinem (p = 0,0007). Méně závažné relapsy (bez ohrožení života a bez závažného orgánového poškození) se vyskytly u 7 pacientů (12%) ve skupině s rituximabem a u 8 pacientů (14%) ve skupině s azathioprinem.

Křivky kumulativní míry výskytu ukázaly, že doba do prvního závažného relapsu byla delší u pacientů s rituximabem od 2. měsíce a byla udržena až do 28. měsíce (obr. 3).

Obrázek 3: Kumulativní míra výskytu prvního závažného relapsu



Počet pacientů se závažným relapsem																
Azathioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Počet pacientů s rizikem																
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Poznámka: Pacienti bez příhody byli cenzorováni ve 28. měsíci.

Laboratorní vyšetření

V klinickém hodnocení udržovací léčby se ADA vyskytly celkem u 6 ze 34 (18%) pacientů léčených rituximabem. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý negativní vliv na bezpečnost ani účinnost v klinickém hodnocení udržovací léčby.

Pediatrická populace

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Studie WA25615 (PePRS) byla multicentrická, otevřená, jednoramenná, nekontrolovaná studie s 25 pediatrickými pacienty (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Medián věku hodnocených pacientů byl 14 let (rozpětí 6 - 17 let) a většina (20/25 [80 %]) pacientů byla ženského pohlaví. Při zahájení léčby mělo celkem 19 (76 %) pacientů GPA a 6 (24 %) pacientů mělo MPA. Při zahájení studie mělo 18 (72 %) pacientů nově diagnostikované onemocnění (13 pacientů s GPA a 5 pacientů s MPA) a 7 pacientů mělo relabující onemocnění (6 pacientů s GPA a 1 pacient s MPA).

Design studie zahrnoval počáteční 6měsíční fázi indukce remise s nejméně 18měsíčním následným sledováním až celkem 54 měsíců (4,5 let). Před první intravenózní infuzí rituximabu měli pacienti dostat nejméně 3 dávky intravenózního methylprednisolonu (30 mg/kg/den, maximálně 1 g/den). V klinicky indikovaných případech bylo možné podat další denní dávky (maximálně tři) intravenózního methylprednisolonu. Režim indukce remise zahrnoval čtyři intravenózní infuze jednou týdně rituximabu v dávce 375 mg/m² povrchu těla ve studijní dny 1, 8, 15 a 22 v kombinaci s perorálním prednisolonem nebo prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (max. 60 mg/den) s postupným snižováním na minimální dávku 0,2 mg/kg/den (max. 10 mg/den) v měsíci 6. Po fázi indukce remise mohli pacienti podle úsudku zkoušejícího lékaře dostat další infuze rituximabu v měsíci 6 nebo po měsíci 6 k udržení PVAS remise a ke kontrole aktivity onemocnění (včetně progresse onemocnění nebo relapsu) nebo k dosažení první remise.

Všech 25 pacientů absolvovalo všechny čtyři intravenózní infuze jednou týdně v rámci 6měsíční fáze indukce remise. Celkem 24 ze 25 pacientů absolvovalo nejméně 18měsíční následné sledování.

Studie měla za cíl zhodnotit bezpečnost, farmakokinetické parametry a účinnost rituximabu u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s GPA nebo MPA. Cíle účinnosti ve studii byly výzkumné a byly v zásadě hodnoceny pomocí skóre aktivity pediatrické vaskulitidy (PVAS) (tabulka 21).

Kumulativní dávka glukokortikoidů (intravenózních a perorálních) v měsíci 6:

Dvacet čtyři z 25 pacientů (96 %) ve studii WA25615 dosáhlo snížení perorálních glukokortikoidů na 0,2 mg/kg/den (nebo méně než nebo rovno 10 mg/den, podle toho, co bylo nižší) v měsíci 6 během protokolem definovaném snížení perorálních steroidů.

Byl zjištěn pokles mediánu celkové spotřeby perorálních glukokortikoidů mezi týdnem 1 (medián = 45 mg prednisonu nebo ekvivalentního množství [mezikvartilové rozpětí IQR 35 - 60]) a měsícem 6 (medián = 7,5 mg [IQR 4 - 10]), který byl následně udržen v měsíci 12 (medián = 5 mg [IQR 2 - 10]) a v měsíci 18 (medián = 5 mg [IQR 1 - 5]).

Následná léčba

Během celkového studijního období pacienti dostávali mezi 4 a 28 infuzemi rituximabu (až 4,5 let [53,8 měsíců]). Pacienti dostávali dávku rituximabu až 375 mg/m² x 4 přibližně každých 6 měsíců podle úsudku zkoušejícího lékaře. Celkem 17 z 25 pacientů (68 %) dostalo další léčbu rituximabem v měsíci 6 nebo po měsíci 6 až do obecného ukončení, 14 z těchto 17 pacientů dostalo další léčbu rituximabem mezi měsícem 6 a měsícem 18.

Tabulka 21 Studie WA25615 (PePRS) - remise v měsíci 1, 2, 4, 6, 12 a 18 podle skóre PVAS

Studijní návštěva	Počet pacientů s odpovědí v remisi podle skóre PVAS* (míra odpovědi [%]) n = 25	95% CI ^a
Měsíc 1	0	0,0 %; 13,7 %
Měsíc 2	1 (4,0 %)	0,1 %; 20,4 %
Měsíc 4	5 (20,0 %)	6,8 %; 40,7 %
Měsíc 6	13 (52,0 %)	(31, 3 %; 72,2 %)
Měsíc 12	18 (72,0 %)	(50,6 %; 87,9 %)
Měsíc 18	18 (72,0 %)	(50,6 %; 87,9 %)

* PVAS 0 a snížení dávky glukokortikoidů na 0,2 mg/kg/den (resp. 10 mg/den, podle toho, co je nižší) při přehodnocení.
^aParametry účinnosti jsou výzkumné a nebyly předmětem žádných formálních statistických testů.
Léčba rituximabem (375 mg/m² x 4 infuze) do měsíce 6 byla identická pro všechny pacienty. Následná léčba po měsíci 6 byla na základě úsudku zkoušejícího lékaře.

Laboratorní vyšetření

Celkem u 4/25 (16 %) pacientů se během celkového studijního období vyskytly ADA. Podle omezených údajů nebyl zjištěn žádný trend v nežádoucích účincích hlášených u pacientů pozitivních na ADA.

Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost v klinických hodnoceních s pediatrickými pacienty s GPA nebo MPA.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u pediatrické populace ve věku < 2 let s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinická zkušenost s léčbou pemphigus vulgaris

Studie 1 PV (ML22196)

Účinnost a bezpečnost rituximabu v kombinaci s krátkodobou, nízkodávkovanou léčbou glukokortikoidy (prednison) u pacientů s nově diagnostikovaným středně těžkým až těžkým pemphigem (74 pacientů s pemphigus vulgaris [PV] a 16 pacientů s pemphigus foliaceus [PF]) hodnotila randomizovaná, otevřená, kontrolovaná, multicentrická studie. Pacienti byli ve věku od 19 do 79 let a dosud neabsolvovali žádnou léčbu pemphigu. V populaci s PV mělo 5 (13%) pacientů ve skupině s rituximabem a 3 (8%) pacientů ve skupině se standardní dávkou prednisonu středně těžké onemocnění a 33 (87%) pacientů ve skupině s rituximabem a 33 (92%) pacientů ve skupině se standardní dávkou prednisonu mělo těžké onemocnění podle definice závažnosti onemocnění pomocí Harmanových kritérií.

Pacienti byli stratifikováni podle výchozí závažnosti onemocnění (středně těžké nebo těžké) a randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě rituximabu a nízkodávkovaným prednisonem nebo k léčbě standardní dávkou prednisonu. Pacienti randomizovaní do skupiny s rituximabem dostali v den 1 úvodní intravenózní infuzi rituximabu 1 000 mg v kombinaci s perorálním prednisonem v dávce 0,5 mg/kg/den postupně snižované během 3 měsíců v případě středně těžkého onemocnění nebo v dávce 1 mg/kg/den postupně snižované během 6 měsíců v případě těžkého onemocnění a v den 15 druhou intravenózní infuzi 1 000 mg. Ve 12. a 18. měsíci byly podány udržovací intravenózní infuze rituximabu 500 mg. Pacienti randomizovaní do skupiny se standardní dávkou prednisonu dostali počáteční dávku perorálního prednisonu 1 mg/kg/den postupně snižovanou během 12 měsíců v případě středně těžkého onemocnění nebo 1,5 mg/kg/den postupně snižovanou během 18 měsíců v

případě těžkého onemocnění. Pacienti ve skupině s rituximabem, u kterých došlo k relapsu, mohli dostat dodatečnou infuzi rituximabu 1 000 mg v kombinaci s opakovaně nasazeným prednisonem nebo se zvýšenou dávkou prednisonu. Udržovací infuze a infuze v případě relapsu byly podány nejdříve 16 týdnů po předchozí infuzi.

Primárním cílem studie byla úplná remise (úplná epitelizace a absence nových a/nebo stávajících lézí) ve 24. měsíci bez použití prednisonu po dobu nejméně dvou měsíců (CR_{off} po dobu ≥ 2 měsíců).

Výsledky studie 1 PV

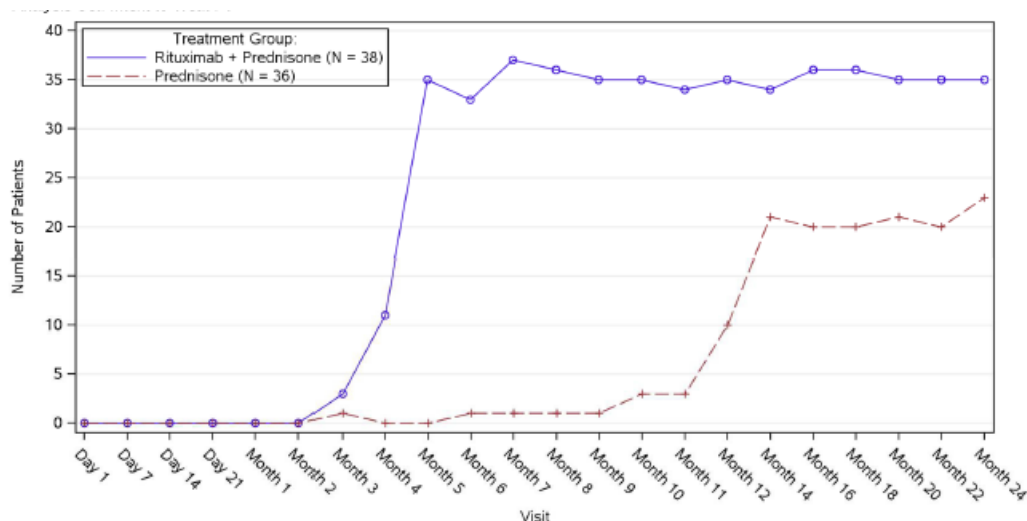
Studie doložila statisticky významné výsledky pro rituximab a nízkodávkovaný prednison ve srovnání se standardní dávkou prednisonu při dosažení $CR_{off} \geq 2$ měsíce ve 24. měsíci u pacientů s PV (viz tabulka 22).

Tabulka 22 Zastoupení pacientů s PV, kteří dosáhli úplné remise bez kortikosteroidů po dobu nejméně 2 měsíců ve 24. měsíci (populace intent-to-treat - PV)

	Rituximab + prednison n = 38	Prednison n = 36	Hodnota p ^a	95% CI ^b
Počet pacientů reagujících na léčbu (výskyt odpovědi [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)
^a Hodnota p je odvozena z Fisherova exaktního testu se střední korekcí p.				
^b 95% interval spolehlivosti je korigovaný Newcombův interval.				

Počet pacientů léčených rituximabem spolu s nízkodávkovaným prednisonem bez léčby prednisonem nebo na minimální terapii (denní dávka prednisonu 10 mg nebo nižší) ve srovnání s pacienty s prednisonem se standardní dávkou během 24 měsíců léčby vykazuje kortikosteroidy šetřící efekt rituximabu (obrázek 4).

Obrázek 4 Počet pacientů bez kortikosteroidů nebo na minimální terapii (≤ 10 mg/den)



Retrospektivní post-hoc laboratorní hodnocení

Celkem 19 ze 34 (56%) pacientů s PV léčených rituximabem bylo ADA pozitivních do 18. měsíce. Klinický význam vytvoření ADA u pacientů s PV léčených rituximabem je nejasný.

Studie 2 PV (WA29330)

V randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, multicentrické studii s aktivním komparátorem se hodnotila účinnost a bezpečnost rituximabu ve srovnání s mykofenolát mofetilem (MMF) u pacientů se středně těžkým až těžkým PV, kteří při vstupu do studie dostávali perorální prednison v dávce 60 – 120 mg/den nebo ekvivalent (1,0 – 1,5 mg/kg/den) a dávka jim byla snížena na 60 nebo 80 mg/den v den 1. Pacienti měli potvrzenou diagnózu PV v předchozích 24 měsících a prokázané středně těžké až těžké onemocnění (definované jako celkový Pemphigus Disease Area Index, PDAI, skóre aktivity PDAI ≥ 15).

Jedno sto třicet pět pacientů bylo randomizováno do skupiny s rituximabem v dávce 1 000 mg podané v den 1, den 15, v týdnu 24 a týdnu 26 nebo s perorálním MMF v dávce 2 g/den po dobu 52 týdnů v kombinaci s perorálním prednisonem v dávce 60 nebo 80 mg s cílem postupného snížení dávky prednisonu na 0 mg/den do týdne 24.

Studie měla za primární cíl účinnosti zhodnotit účinnost rituximabu v týdnu 52 ve srovnání s MMF při dosažení trvalé úplné remise definované jako zahojení ložisek a absence nových aktivních ložisek (tj. skóre aktivity PDAI = 0) při dávce prednisonu 0 mg/den nebo ekvivalentu a udržení této odpovědi po dobu nejméně 16 po sobě jdoucích týdnů během 52týdenního léčebného období.

Výsledky studie 2 PV

Studie prokázala superioritu rituximabu ve srovnání s MMF v kombinaci s postupně vysazenými perorálními kortikosteroidy při dosažení doby CRoff ≥ 16 týdnů v týdnu 52 u pacientů s PV (tabulka 23). Většina pacientů v populaci mITT měla nově diagnostikované onemocnění (74 %) a 26 % pacientů mělo etablované onemocnění (onemocnění trvající ≥ 6 měsíců a předchozí léčba PV).

Tabulka 23 Zastoupení pacientů s PV, kteří dosáhli trvalé úplné remise bez kortikosteroidů po dobu nejméně 16 týdnů v týdnu 52 (modifikovaná populace intent-to-treat)

	Rituximab (n = 62)	MMF (n = 63)	Rozdíl (95% CI)	Hodnota p
Počet pacientů reagujících na léčbu (výskyt odpovědi [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Pacienti s nově diagnostikovaným onemocněním	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Pacienti s etablovaným onemocněním	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		

MMF = mykofenolát mofetil. CI = interval spolehlivosti.
Pacienti s nově diagnostikovaným onemocněním = onemocnění trvající < 6 měsíců nebo žádná předchozí léčba PV.
Pacienti s etablovaným onemocněním = onemocnění trvající ≥ 6 měsíců a předchozí léčba PV.
Hodnota p je stanovena podle Cochran a Mantel-Haenszela.

Analýza všech sekundárních parametrů (včetně kumulativní dávky perorálních kortikosteroidů, celkového počtu relapsů a změny kvality života související se zdravím měřené pomocí dermatologického indexu kvality života, DLQI) ověřila statisticky významné výsledky rituximabu ve srovnání s MMF. Testování sekundárních cílových parametrů bylo kontrolováno z důvodu multiplicity.

Expozice glukokortikoidům

Kumulativní dávka perorálního kortikosteroidu byla významně nižší u pacientů léčených rituximabem. Medián (min, max) kumulativní dávky prednisonu v týdnu 52 byl 2 775 (450, 22 180) mg ve skupině s rituximabem ve srovnání s 4 005 (900, 19 920) mg ve skupině s MMF ($p = 0,0005$).

Relaps onemocnění

Celkový počet relapsů byl významně nižší u pacientů ve skupině s rituximabem ve srovnání s MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) a nejméně jeden relaps mělo méně pacientů (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratorní vyšetření

Celkem 20 ze 63 (31,7 %) pacientů s PV (19 pacientů s PV vyvolaným léčbou a 1 pacient s PV zhoršeným léčbou) léčených rituximabem bylo ADA pozitivních v týdnu 52. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý nežádoucí vliv na bezpečnost ani účinnost ve studii 2 PV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nehodgkinské lymfomy u dospělých pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 298 pacientů s NHL, kteří dostali jednu či více infuzí rituximabu samostatně či v kombinaci s chemoterapií CHOP (použité dávky rituximabu se pohybovaly v rozmezí od 100 do 500 mg/m²), byly hodnoty nescifické clearance (CL₁), specifické clearance (CL₂) pravděpodobně ovlivněné B buňkami či nádorovou náloží a centrálním distribučním objemem (V₁) odhadnuty v typické populaci na 0,14 l/den, 0,59 l/den a 2,7 l, v uvedeném pořadí. Odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu rituximabu byl 22 dní (rozmezí 6,1-52 dní). Vstupní hodnota počtu CD19 pozitivních buněk a velikost měřitelných nádorových ložisek zčásti přispěla k variabilitě hodnoty CL₂ pro rituximab u hodnot získaných od 161 pacientů, kteří dostali intravenózní dávku 375 mg/m² ve 4 týdenních dávkách.

Pacienti s vyšším počtem CD19 pozitivních buněk nebo nádorových ložisek měli vyšší hodnotu CL₂. I po korekci hodnot na počet CD19 pozitivních buněk a velikost nádorových ložisek však přetrvávala velká interindividuální variabilita hodnot CL₂. Hodnota V₁ byla ovlivněna hodnotou plochy tělesného povrchu (BSA, body surface area) a terapií CHOP. Tato variabilita hodnoty V₁ (27,1 % a 19,0 %) ovlivněná BSA (1,53 do 2,32 m²) a současnou terapií CHOP byla relativně malá. Věk, pohlaví a stav tělesné aktivity dle WHO nijak neovlivnily farmakokinetiku rituximabu. Tato analýza naznačuje, že úprava dávky rituximabu by u žádných z testovaných proměnných pravděpodobně nevedla k zásadnímu omezení jeho farmakokinetické variability.

Rituximab podávaný v dávce 375 mg/m² formou intravenózní infuze ve 4 dávkách s týdenním intervalem 203 pacientům s NHL dosud neléčeným rituximabem měl za výsledek střední hodnotu C_{max} po čtvrté infuzi 486 µg/ml (rozmezí od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituximab byl zjištělný v séru pacientů 3-6 měsíců po ukončení léčby.

Po podání rituximabu v dávce 375 mg/m² ve formě intravenózní infuze v 8 infuzích v týdenních odstupech 37 pacientům s NHL se zvyšovala střední hodnota C_{max} s každou následnou infuzí, v rozpětí od 243 µg/ml (rozmezí 16-582 µg/ml) po první infuzi, až do 550 µg/ml (rozmezí 171-1 177 µg/ml) po osmé infuzi.

Farmakokinetický profil rituximabu podávaného v 6 infuzích v dávce 375 mg/m² v kombinaci s 6 cykly chemoterapie CHOP byl podobný profilu rituximabu podávaného samostatně.

Pediatričtí pacienti s DLBCL/BL/BAL/BLL

V klinickém hodnocení s pediatrickými pacienty s DLBCL/BL/BAL/BLL byla v podskupině 35 pacientů ve věku od 3 let včetně hodnocena farmakokinetika. Farmakokinetika byla srovnatelná u obou věkových skupin (≥ 3 až < 12 let vs. ≥ 12 až < 18 let). Po dvou intravenózních infuzích rituximabu 375 mg/m² v každém ze dvou indukčních cyklů (cyklus 1 a 2), po kterých následovala jedna intravenózní infuze rituximabu 375 mg/m² v každém konsolidačním cyklu (cyklus 3 a 4), byla

maximální koncentrace nejvyšší po čtvrté infuzi (cyklus 2) s geometrickým průměrem 347 µg/ml, po kterém se geometrické průměry maximálních koncentrací snižovaly (cyklus 4: 247 µg/ml). Údolní koncentrace zůstávaly v tomto dávkovacím režimu stabilní (geometrické průměry: 41,8 µg/ml (před dávkou v cyklu 2; po 1 cyklu), 67,7 µg/ml (před dávkou v cyklu 3, po 2 cyklech) a 58,5 µg/ml (před dávkou v cyklu 4, po 3 cyklech)). Medián poločasu eliminace u pediatrických pacientů ve věku od 3 let včetně byl 26 dnů.

Farmakokinetická charakteristika rituximabu u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL byla podobná charakteristice zjištěné u dospělých pacientů s NHL.

U věkové skupiny ≥ 6 měsíců až < 3 roky nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje, nicméně populační farmakokinetický předpoklad potvrzuje srovnatelnou systémovou expozici (AUC, C_{trough}) u této věkové skupiny ve srovnání s ≥ 3 roky (tabulka 24). Menší výchozí velikost nádoru je spojena s vyšší expozicí kvůli nižší na čase závislé clearance, nicméně systémové expozice ovlivněné různými velikostmi nádoru zůstávají v rozmezí expozice, která byla účinná a měla přijatelný bezpečnostní profil.

Tabulka 24 Předpokládané farmakokinetické parametry po podání rituximabu u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL

Věková skupina	≥ 6 měsíců až < 3 roky	≥ 3 až < 12 let	≥ 12 až < 18 let
C_{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
AUC ₁₋₄ cykly (µg*den/ml)	13501 (278 - 31070)	11609 (135 - 31157)	11467 (110 - 27066)

Výsledky jsou uvedeny jako medián (min – max); C_{trough} je před podáním další dávky cyklu 4.

Chronická lymfocytární leukemie

Rituximab byl u pacientů s CLL podáván pomocí intravenózní infuze v prvním cyklu v dávce 375 mg/m² s následným zvýšením dávky na 500 mg/m² v každém z 5 dalších cyklů v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem. Průměrná C_{max} (N = 15) byla 408 µg/ml (rozmezí 97-764 µg/ml) po páté infuzi 500 mg/m² a průměrný terminální poločas byl 32 dní (rozmezí 14-62 dní).

Revmatoidní artritida

Po podání dvou intravenózních infuzí 1000 mg rituximabu v odstupu dvou týdnů byl průměr terminálního poločasu 20,8 dne (rozmezí 8,58 až 35,9 dne), průměrná systémová clearance 0,23 l/den (rozmezí 0,091 až 0,67 l/den), průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu 4,6 l (rozmezí 1,7 až 7,5 l). Populační farmakokinetickou analýzou při použití stejných dat byly získány obdobné průměrné hodnoty systémové clearance (0,26 l) a poločasu (20,4 dne). Z populačních farmakokinetických analýz vyplynulo, že BSA a pohlaví byly nejdůležitějšími proměnnými pro vysvětlení variability farmakokinetických parametrů mezi pacienty. Po úpravě hodnot vzhledem k BSA vykazovali muži větší objem distribuce a rychlejší clearance než ženy. Farmakokinetické rozdíly spojené s pohlavím nebyly považovány za klinicky relevantní a nevyžadovaly úpravu dávky. U pacientů s jaterním poškozením nebo renální nedostatečností nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg intravenózně v den 1 a 15 ve čtyřech studiích. Ve všech těchto studiích byla farmakokinetika rituximabu přímo úměrná dávce v celém hodnoceném rozmezí dávek. Průměrná C_{max} sérového rituximabu se po podání první infuze pohybovala v rozmezí 157 až 171 µg/ml při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 298 do 341 µg/ml při dávce 2 x 1000 mg. Po druhé infuzi se průměrná C_{max} pohybovala v rozmezí od 183 do 198 µg/ml při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 355 do 404 µg/ml při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální poločas eliminace se pohyboval v rozmezí od 15. do 16. dne při dávce 2 x 500 mg a 17 až 21 dnů při dávce 2 x 1000 mg. Průměrná C_{max} byla o 16 až 19 % vyšší po podání druhé infuze v porovnání s první infuzí u obou dávek.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg intravenózní při opakovaném zahájení léčby ve druhém léčebném cyklu. Průměrná C_{max} sérového rituximabu po první infuzi byla 170 až 175 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a 317 až 370 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. C_{max} po podání druhé infuze byla 207 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 377 do 386 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální eliminační poločas po druhé infuzi po druhém cyklu byl 19 dnů při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 21 do 22 dnů při dávce 2 x 1000 mg. Farmakokinetické parametry rituximabu byly srovnatelné v obou cyklech léčby.

U populace s nedostatečnou odpovědí na anti-TNF terapii byly farmakokinetické parametry po podání stejných dávek rituximabu (2 x 1000 mg i.v., v odstupu 2 týdnů) podobné, s průměrnou maximální sérovou koncentrací 369 $\mu\text{g/ml}$ a průměrným poločasem 19,2 dne.

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Dospělá populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů od 97 pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou, kteří byli léčeni rituximabem v dávce 375 mg/m^2 jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 23 dnů (rozmezí 9-49 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,313 l/den (rozmezí 0,116-0,726 l/den) resp. 4,50 l (rozmezí 2,25-7,39 l). Maximální koncentrace během prvních 180 dní (C_{max}), minimální koncentrace v den 180 (C_{180}) a kumulativní plocha pod křivkou po 180 dnech (AUC_{180}) byly (medián [rozmezí]) 372,6 (252,3-533,5) $\mu\text{g/ml}$, 2,1 (0-29,3) $\mu\text{g/ml}$ a 10302 (3653-21874) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dní}$. Farmakokinetické parametry rituximabu u dospělých pacientů s GPA a MPA se zdají podobné parametrům pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou.

Pediatriká populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy 25 dětí (ve věku 6-17 let) s GPA a MPA, které byly léčeny rituximabem v dávce 375 mg/m^2 jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 22 dnů (rozmezí 11-42 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,221 l/den (rozmezí 0,0996-0,381 l/den) resp. 2,27 l (rozmezí 1,43-3,17 l). Maximální koncentrace během prvních 180 dní (C_{max}), minimální koncentrace v den 180 (C_{180}) a kumulativní plocha pod křivkou po 180 dnech (AUC_{180}) byly (medián [rozmezí]) 382,8 (270,6-513,6) $\mu\text{g/ml}$, 0,9 (0-17,7) $\mu\text{g/ml}$ a 9787 (4838-20446) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dní}$. Farmakokinetické parametry rituximabu u pediatrických pacientů s GPA nebo MPA byly podobné farmakokinetickým parametrům rituximabu u dospělých pacientů s GPA nebo MPA po zohlednění vlivu plochy povrchu těla na clearance a distribuční objem.

Pemphigus vulgaris

Farmakokinetické (PK) parametry pro dospělé pacienty s PV užívající rituximab v dávce 1 000 mg ve dnech 1, 15, 168 a 182 jsou shrnuty v tabulce 25.

Tabulka 25 Populační PK pro dospělé pacienty s PV ze studie 2 PV

Parametr	Infuzní cyklus	
	1. cyklus s dávkou 1 000 mg ve dnech 1 a 15 n = 67	2. cyklus s dávkou 1 000 mg ve dnech 168 a 182 n = 67
Konečný poločas (dny) medián (rozpětí)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Clearance (l/den) střední hodnota	391	247

(rozpětí)	(159 – 1 510)	(128 – 454)
Centrální distribuční objem (l) střední hodnota (rozpětí)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

PK parametry rituximabu u pacientů s PV byly po prvních dvou dávkách rituximabu (ve dnech 1 a 15, tj. první cyklus) podobné parametrům u pacientů s GPA/MPA a pacientů s RA. Po posledních dvou dávkách (ve dnech 168 a 182, tj. druhý cyklus) se clearance rituximabu snížila, ale centrální distribuční objem se nezměnil.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rituximab se ukázal jako látka vysoce specifická k CD20 antigenu na B-lymfocytech. Studie prováděné na opicích rodu cynomolgus neprokázaly jiný druh toxicity než očekávanou farmakologickou depleci B-lymfocytů v periferní krvi a v lymfatických tkáních.

Studie vývojové toxicity byly provedeny u opic rodu cynomolgus při podávání dávek do 100 mg/kg (20. - 50. den březosti) a neprokázaly žádnou embryotoxicitu pro plod, která by byla spojena s rituximabem. V závislosti na dávce přípravku však byla pozorována farmakologická deplece B lymfocytů v lymfatických orgánech plodu, která přetrvávala postnatálně a byla doprovázena snížením hladiny IgG u novorozených opic. Počet B lymfocytů se u těchto zvířat vrátil k normální hodnotě během 6 měsíců po narození a nedošlo ke snížené reakci na imunizaci.

Standardní testy pro vyšetření mutagenity nebyly prováděny, neboť tyto testy nejsou pro tento typ molekuly relevantní. Dlouhodobé studie na zvířatech, které by měly určovat kancerogenní potenciál rituximabu, nebyly provedeny.

Nebyly provedeny konkrétní studie stanovující účinky rituximabu na fertilitu. V obecných studiích toxicity na opicích rodu cynomolgus nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na reprodukční orgány samců či samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu (E331)
Polysorbát 80 (E433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mezi rituximabem a vaky či infuzními soupravami z polyvinylchlorid nebo polyethylenu nebyla pozorována inkompatibilita.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
4 roky

Náředěný přípravek

Připravený infuzní roztok rituximabu v 0,9% roztoku chloridu sodného je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 30 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a následně pak 24 hodin při pokojové teplotě (nepřesahující 30 °C). Připravený infuzní roztok rituximabu v 5% roztoku D-glukózy je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu

24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně pak 12 hodin při pokojové teplotě (nepřesahující 30 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Truxima 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla typu I, s pryžovou zátkou, obsahující 100 mg rituximabu v 10 ml. Jedno balení obsahuje 2 injekční lahvičky.

Truxima 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla typu I, s pryžovou zátkou, obsahující 500 mg rituximabu v 50 ml. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Truxima je připravený ve sterilní, nepyrogní lahvičce pro jedno použití bez přísady konzervačních látek.

Použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku k přípravě přípravku Truxima. Asepticky se natáhne do stříkačky potřebné množství přípravku Truxima a zředí se na vypočítanou koncentraci rituximabu 1 až 4 mg/ml v infuzním vaku obsahujícím sterilní, apyrogní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo vodný roztok 5% glukózy. Aby se výsledný roztok dobře promíchal, je nutné jemně obracet vak, aby se nevytvořila pěna. Zvláštní péče musí být věnována sterilitě připravovaných roztoků. Jelikož léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální nebo bakteriostatické konzervační látky, musí se dodržovat aseptické postupy. Léčivý přípravek k parenterálnímu použití má být ještě před aplikací vizuálně zkontrolován z hlediska obsahu částic a změny barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Truxima 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/16/1167/002

Truxima 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/16/1167/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. února 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 15. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7BParc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Španělsko

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Jiné než onkologické indikace:

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že všem lékařům, u kterých lze očekávat, že budou předepisovat přípravek Truxima, budou poskytnuty následující materiály:

Informace o přípravku

Informace pro lékaře

Informace pro pacienta

Karta pro pacienta

Informace o přípravku Truxima určená pro lékaře má obsahovat následující základní údaje:

- Nutnost pečlivého sledování v průběhu podání v prostředí, kde jsou prostředky k resuscitaci ihned dostupné
- Před zahájením léčby přípravkem Truxima je nutnost kontroly z důvodu infekce, imunosuprese, předchozí/současné medikace i nedávno užívané, která by mohla ovlivnit imunitní systém, nebo plánované očkování
- Nutnost pečlivého monitorování pacienta z důvodu infekce, zvláště pak PML v průběhu a po léčbě přípravkem Truxima
- Podrobné informace o riziku PML, potřebu včasné diagnózy PML a odpovídající opatření u diagnózy PML
- Nutnost informovat pacienty o riziku infekcí a PML včetně upozornění na příznaky a nutnost ihned kontaktovat lékaře, jakmile se kterýkoliv z těchto příznaků objeví
- Nutnost poskytnout pacientům při každé infuzi Kartu pro pacienta

Informace pro pacienta léčeného přípravkem Truxima má obsahovat následující základní údaje:

- Podrobné informace o riziku infekcí a PML
- Informace o známkách a příznacích infekcí, obzvláště PML a nutnost ihned kontaktovat lékaře, jakmile se kterékoliv příznaky objeví
- Důležitost poskytnutí těchto informací partnerovi nebo poskytovateli péče
- Informace o Kartě pro pacienta

Karta pro pacienta s jiným než onkologickým onemocněním léčeného přípravkem Truxima má obsahovat následující základní údaje:

- Nezbytnost mít kartu stále u sebe a ukázat ji každému ošetřujícímu lékaři nebo zdravotnickému personálu
- Upozornění na riziko infekcí a PML, včetně příznaků
- Nezbytnost kontaktovat ošetřujícího lékaře, jakmile se příznaky objeví

Onkologické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že všem lékařům, kteří budou předepisovat přípravek Truxima, jsou poskytnuty následující materiály:

Informace o přípravku

Informace pro lékaře

Informace pro lékaře o přípravku Truxima má obsahovat následující základní údaje:

- Informace, že přípravek má být podáván pouze intravenózně, aby nedošlo k chybám při podání.

Informace pro lékaře a Informace pro pacienta musí být před distribucí odsouhlaseny národní autoritou a Karta pro pacienta má být vložena do vnitřního obalu.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Truxima 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
rituximabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 100 mg.
Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80, voda pro injekci.
Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
100 mg / 10 ml
2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1167/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

truxima 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Truxima 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
rituximabum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. JINÉ

DAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Truxima 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
rituximabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rituximabum 500 mg.
Jeden ml obsahuje rituximabum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80, voda pro injekci.
Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
500 mg / 50 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1167/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

truxima 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Truxima 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
rituximabum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. JINÉ

TEXT KARTY PRO PACIENTA S JINÝM NEŽ ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

<p style="text-align: center;"><u>Karta pacienta s neonkologickým onemocněním léčeného přípravkem TRUXIMA (rituximabum)</u></p> <p>Proč jsem dostal(a) tuto kartu?</p> <p>U tohoto léčivého přípravku se může projevit vyšší náchylnost k infekcím. Tato karta Vám sděluje:</p> <ul style="list-style-type: none">• Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Truxima užívat• Jaké jsou příznaky infekce• Co máte dělat, jestliže se u Vás infekce projeví. <p>Na zadní straně této karty je také uvedeno Vaše jméno, jméno lékaře a jeho telefonní číslo.</p> <p>Co mám dělat s touto kartou?</p> <ul style="list-style-type: none">• Tuto kartu mějte vždy u sebe – například v náprsní kapse nebo v peněžence.• Ukažte tuto kartu každému lékaři, zdravotní sestře nebo zubaři, které navštívíte – nejen svému ošetřujícímu specialistovi, který Vám předepisuje přípravek Truxima. <p>Noste tuto kartu u sebe po dobu 2 let po poslední dávce přípravku Truxima. To je z důvodu, že může dojít k projevům nežádoucích účinků i několik měsíců po ukončení léčby.</p> <p>Kdy nemám užívat přípravek Truxima?</p> <p>Neužívejte přípravek Truxima, pokud trpíte závažnou infekcí nebo máte závažné problémy s imunitním systémem.</p> <p>Upozorněte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte nebo jste v minulosti užíval(a) léky, které by mohly ovlivnit Váš imunitní systém, včetně chemoterapie.</p> <p>Jaké jsou příznaky infekce?</p> <p>Dávejte si pozor na následující možné příznaky infekce:</p> <ul style="list-style-type: none">• Horečka nebo přetrvávající kašel• Úbytek hmotnosti• Bolest bez poranění• Celkově se nebudete cítit dobře, apatie. <p>V případě, že se u Vás projeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte okamžitě lékaře</p>	<p>Co dalšího musím vědět?</p> <p>Vzácně může přípravek Truxima způsobit závažnou mozkovou infekci, která se nazývá „progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)“. Ta může vést k úmrtí.</p> <ul style="list-style-type: none">• Příznaky PML zahrnují:<ul style="list-style-type: none">– Zmatenost, ztrátu paměti nebo poruchy myšlení– Ztrátu rovnováhy nebo změnu chůze nebo řeči– Menší sílu nebo slabost na jedné straně Vašeho těla– Rozmazané vidění nebo ztrátu zraku. <p>V případě, že se u Vás projeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte okamžitě lékaře či zdravotní sestru. Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem Truxima.</p> <p>Kde mohu získat více informací?</p> <p>Více údajů naleznete v příbalové informaci přípravku Truxima.</p> <p>Datum zahájení léčby a kontaktní údaje</p> <p>Datum poslední infuze: _____</p> <p>Datum první infuze: _____</p> <p>Jméno pacienta: _____</p> <p>Jméno lékaře: _____</p> <p>Kontakt na lékaře: _____</p> <p>Ujistěte se, že máte s sebou při každé návštěvě lékaře seznam všech ostatních léků, které užíváte.</p> <p>Pokud máte jakékoli otázky týkající se této karty, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo zdravotní sestry.</p>
--	--

či zdravotní sestru.

**Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem
Truxima.**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Truxima 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Truxima 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Truxima a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Truxima používat
3. Jak se přípravek Truxima podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Truxima uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Truxima a k čemu se používá

Co je přípravek Truxima

Přípravek Truxima obsahuje léčivou látku „rituximab“. To je zvláštní druh bílkoviny nazývaný „monoklonální protilátka“. Váže se na povrch jednoho typu bílých krvinek nazývaných „B lymfocyty“. Po vazbě na povrch této buňky, rituximab navodí její zánik.

K čemu se přípravek Truxima používá

Přípravek Truxima se používá k léčbě několika různých onemocnění u dospělých a dětí. Lékař Vám může přípravek Truxima předepsat k léčbě:

a) nehodgkinského lymfomu

To je onemocnění lymfatické tkáně (část imunitního systému), která ovlivňuje jeden typ bílých krvinek nazývaných B lymfocyty.

Přípravek Truxima se může podávat dospělým pacientům samostatně nebo s dalšími léky nazývanými „chemoterapeutika“.

U dospělých pacientů, u kterých je léčba účinná, se může přípravek Truxima po dokončení úvodní léčby používat jako udržovací léčba po dobu 2 let.

U dětí a dospívajících se přípravek Truxima podává v kombinaci s „chemoterapií“.

b) chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější formou leukemie u dospělých. CLL postihuje zejména lymfocyty, B-buňky, které pocházejí z kostní dřeně a vyvíjejí se v lymfatických uzlinách. Pacienti s CLL mají příliš mnoho abnormálních lymfocytů, které se hromadí zejména v kostní dřeni a krvi. Růst těchto abnormálních B-lymfocytů je příčinou příznaků, které můžete pociťovat. Přípravek Truxima v kombinaci s chemoterapií ničí tyto buňky, které jsou postupně odstraňovány z organismu pomocí biologických mechanismů.

c) revmatoidní artritidy

Přípravek Truxima se používá k léčbě revmatoidní artritidy. Revmatoidní artritida je onemocnění kloubů. B lymfocyty se podílí na vzniku některých příznaků, které se u Vás projevují. Přípravek Truxima se používá k léčbě revmatoidní artritidy u pacientů, kteří již podstoupili jinou léčbu, která

však přestala být účinná, neúčinkovala dostatečně nebo způsobovala nežádoucí účinky. Přípravek Truxima se obvykle používá v kombinaci s dalším lékem zvaným methotrexát.

Přípravek Truxima zpomaluje poškození kloubů, které způsobuje revmatoidní artritida, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

Nejlepší odpověď na léčbu přípravkem Truxima byla pozorována u pacientů, kteří měli pozitivní krevní testy na revmatoidní faktor (RF) nebo na protilátky proti bílkovině citrulinu (anti-CCP). Oba testy jsou u pacientů s revmatoidní artritidou běžně pozitivní a pomáhají k potvrzení diagnózy.

d) granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Přípravek Truxima se používá k léčbě dospělých a dětí od 2 let s granulomatózou s polyangiitidou (dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou; podává se v kombinaci s kortikosteroidy.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida jsou dvě formy zánětlivého onemocnění krevních cév, které postihuje převážně cévy plic a ledvin, ale může postihnout i cévy jiných orgánů. U těchto onemocnění hrají roli i B lymfocyty.

e) Pemphigus vulgaris

Přípravek Truxima se používá k léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris je autoimunitní onemocnění vedoucí k tvorbě bolestivých puchýřů na kůži a sliznici ústní dutiny, nosu, hrdla a genitálií.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Truxima používat

Nepoužívejte přípravek Truxima pokud:

- jste alergický(á) na rituximab, na jiné proteiny podobného typu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- máte v současnosti závažnou aktivní infekci
- máte oslabený imunitní systém
- máte závažné srdeční selhání nebo závažné nekontrolované srdeční onemocnění a máte revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemphigus vulgaris.

Nepoužívejte přípravek Truxima, pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry dříve, než Vám bude přípravek Truxima podán.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Truxima, se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) nebo možná právě máte žloutenku. To je proto, že v některých případech by přípravek Truxima mohl znovu vyvolat žloutenku typu B (hepatitidu B), která může velmi vzácně vést k úmrtí. U pacientů, kteří někdy měli hepatitidu B, musí lékař pečlivě sledovat příznaky aktivní infekce.
- jste někdy měl(a) onemocnění srdce (jako je angina pectoris, bušení srdce nebo selhání srdce) nebo pokud jste někdy měl(a) obtíže s dýcháním.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Truxima podán. Lékař Vám bude během léčby přípravkem Truxima věnovat zvláštní pozornost.

Máte-li revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemphigus vulgaris, informujte lékaře

- jestliže si myslíte, že máte infekční onemocnění, dokonce i v případě lehkého nachlazení. Buňky, které jsou likvidovány přípravkem Truxima, pomáhají organismu bojovat s infekcí, a proto byste během léčby přípravkem Truxima mohl(a) dostat infekci. Pokud infekcemi trpíte často anebo mají těžký průběh, řekněte to, prosím, rovněž svému lékaři.
- jestliže je pravděpodobné, že budete v blízké budoucnosti potřebovat nějaké očkování, včetně očkování před odjezdem do ciziny. Některé očkovací látky nemají být aplikovány současně s přípravkem Truxima nebo v měsících, kdy se přípravkem Truxima léčíte. Před léčbou přípravkem Truxima lékař zkontroluje, zda máte nějaké očkování dostat.

Děti a dospívající

Nehodgkinský lymfom

Přípravek Truxima lze použít k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců s nehodgkinským lymfomem, konkrétně CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), Burkittovým lymfomem (BL) / Burkittovou leukémií (akutní leukemie ze zralých B lymfocytů) (BAL) nebo atypickým Burkittovým lymfomem („Burkitt-like“, BLL).
Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let.

Granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopická polyangiitida

Přípravek Truxima lze použít k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 2 let s granulomatózou s polyangiitidou (dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou. Není k dispozici mnoho informací o používání přípravku Truxima u dětí a dospívajících s jinými onemocněními.

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Truxima

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Důvodem je, že přípravek Truxima může ovlivňovat způsob účinku některých dalších léků. Stejně tak ostatní léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Truxima.

Konkrétně, informujte svého lékaře:

- jestliže užíváte léky na vysoký krevní tlak. Můžete být požádán(a), abyste tyto léky neužíval(a) 12 hodin předtím, než Vám bude podán přípravek Truxima. To je proto, že u některých osob dochází během podání přípravku Truxima k poklesu krevního tlaku.
- jestliže jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou ovlivnit Váš imunitní systém - jako jsou chemoterapeutika nebo imunosupresiva.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Truxima podán.

Těhotenství a kojení

Musíte sdělit svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo domníváte se otěhotnět. Přípravek Truxima je totiž protilátka, která může procházet placentou a ovlivnit dítě.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte Vy i Váš partner během léčby přípravkem Truxima a ještě 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční metody.

Přípravek Truxima prochází ve velmi malém množství do mateřského mléka. Protože dlouhodobé účinky na kojené děti nejsou známy, z preventivních důvodů se kojení během léčby přípravkem Truxima a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Rituximab nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Truxima obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 52,6 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce o objemu 10 ml a 263,2 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce o objemu 50 ml. To odpovídá 2,6 % (injekční lahvička o objemu 10 ml) a 13,2 % (injekční lahvička o objemu 50 ml) doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Truxima podává

Jak se přípravek podává

Přípravek Truxima Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s používáním této léčby. Budou Vás pečlivě sledovat během podání tohoto léčivého přípravku. Je to pro případ, že by se u Vás projevil nežádoucí účinky.

Vždy Vám bude přípravek Truxima podán „kapačkou“ (nitrožilní infuze).

Léčivé přípravky podávané před každým podáním přípravku Truxima

Před podáním přípravku Truxima Vám budou podány další léky (premedikace) k zabránění nebo ke snížení možného rizika nežádoucích účinků.

Jakou dávku a jak často budete přípravek dostávat

a) Pokud jste léčen(a) z důvodu ne Hodgkinského lymfomu

- *Dostáváte-li pouze přípravek Truxima samotný*
Přípravek Truxima Vám bude podáván jedenkrát týdně po dobu 4 týdnů. Léčbu přípravkem Truxima lze opakovat.
- *Dostáváte-li přípravek Truxima v kombinaci s chemoterapií*
Přípravek Truxima Vám bude podáván ve stejný den jako chemoterapie. Většinou je podáván každé 3 týdny, až 8krát.
- Pokud budete dobře reagovat na léčbu, může Vám být přípravek Truxima podáván každé 2 nebo 3 měsíce po dobu 2 let.
V závislosti na tom, jak budete reagovat na tento léčivý přípravek, Váš lékař může toto dávkování změnit.
- Jste-li mladší 18 let, budete dostávat přípravek Truxima s chemoterapií. Přípravek Truxima dostanete až 6krát během 3,5 až 5,5 měsíců.

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu chronické lymfocytární leukemie

Jste-li léčen(a) přípravkem Truxima v kombinaci s chemoterapií, budete dostávat infuzi s přípravkem Truxima v den 0 1. cyklu léčby a potom v den 1 každého z celkem 6 cyklů léčby. Jeden cyklus léčby má 28 dní. Chemoterapie má být podávána po infuzi přípravku Truxima. Lékař rozhodne, zda budete dostávat průvodní podpůrnou léčbu.

c) Pokud jste léčen(a) z důvodu revmatoidní artritidy

Jeden cyklus léčby sestává ze dvou infuzí, které jsou podávány v odstupu alespoň 2 týdnů. Opakování cyklů léčby přípravkem Truxima je možné. Na základě příznaků a projevů Vaší nemoci lékař rozhodne, zda máte dostat více přípravku Truxima. K tomu může dojít i za několik měsíců.

d) Pokud jste léčen(a) z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Léčba přípravkem Truxima je tvořena čtyřmi oddělenými infuzemi, které se podávají v týdenních intervalech. Kortikosteroidy se obvykle podávají v injekcích před začátkem léčby přípravkem Truxima. Perorální (ústí podávanou) léčbu kortikosteroidy může lékař zahájit kdykoli.

Je-li Vám alespoň 18 let a je-li Vaše odpověď na léčbu dobrá, může Vám být přípravek Truxima podáván k udržovací léčbě. Udržovací léčba se podává jako 2 samostatné infuze s odstupem 2 týdnů, a následně 1 infuze každých 6 měsíců po dobu nejméně 2 let. Lékař může na základě Vaší odpovědi na léčbu rozhodnout o pokračování v léčbě přípravkem Truxima (až po dobu 5 let).

e) **Pokud jste léčen(a) z důvodu pemphigus vulgaris**

Každý léčebný cyklus se skládá ze dvou samostatných infuzí podávaných s odstupem 2 týdnů. Bude-li Vaše odpověď na léčbu dobrá, může Vám být přípravek Truxima podáván k udržovací léčbě.

Udržovací léčba se podává 1 rok a 18 měsíců po počáteční léčbě, a pak podle potřeby každých 6 měsíců nebo lékař může postup případně změnit podle Vaší odpovědi na léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírného až středně závažného stupně, některé však mohou být vážné a mohou vyžadovat léčbu. Vzácně mohou některé z těchto reakcí vést k úmrtí.

Reakce na infuzi

Během infuze nebo v prvních 24 hodinách po infuzi se může objevit horečka, zimnice a třesavka. Méně často se u některých pacientů mohou objevit bolest v místě vpichu infuze, puchýřky, svědění, nevolnost (pocit na zvracení), únava, bolest hlavy, dechové obtíže, zvýšený krevní tlak, sípání, nepříjemný pocit v krku, otok jazyka nebo hrdla, svědění v nose nebo příznaky rýmy, zvracení, návaly horka nebo ne, srdeční příhoda (infarkt) nebo snížení počtu krevních destiček. Jestliže máte srdeční onemocnění, jako je např. angina pectoris, mohou se tyto reakce zhoršit. Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte objeví některý z těchto příznaků, **řekněte to okamžitě zdravotníkovi, který Vám podává infuzi**, a který může průběh infuze zpomalit nebo infuzi zastavit. Může být zapotřebí další léčba, např. podání antihistaminik nebo paracetamolu. Poté, co příznaky odezní nebo se zmírní, může infuze pokračovat. Po druhé infuzi je již výskyt reakcí méně pravděpodobný. Pokud jsou tyto reakce závažné, Váš lékař může rozhodnout ukončit Vaši léčbu přípravkem Truxima.

Infekce

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekčního onemocnění, které zahrnují:

- horečku, kašel, bolest v krku, pocit pálení při močení nebo pokud budete pociťovat slabost nebo pokud budete pociťovat se celkově nebudete cítit dobře.
- ztrátu paměti, poruchy myšlení, problémy s chůzí nebo ztrátu vidění – to může být z důvodu velmi vzácné, závažné mozkové infekce, která může vést k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo PML).
- horečku, bolest hlavy a ztuhlý krk, nekoordinovanost (ataxie), změnu osobnosti, halucinace, změněné vědomí, epileptické záchvaty nebo kóma - to může být z důvodu závažné mozkové infekce (meningoencefalitida způsobená enteroviry), která může vést k úmrtí.

V průběhu léčby přípravkem Truxima se může projevit vyšší náchylnost k infekcím.

Často jde o nachlazení, mohou se však vyskytnout případy zápalu plic, infekce močových cest a závažné virové infekce.

Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v odstavci „Další nežádoucí účinky“.

Jste-li léčen(a) na revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemphigus vulgaris, najdete tyto informace také v Kartě pro pacienta, kterou jste obdržel(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste si ponechal(a) tuto kartu a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo poskytovateli péče.

Kožní reakce

Velmi vzácně se vyskytují závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v

oblasti genitálu či na očních víčkách. **V případě, že zaznamenáte kterýkoliv z těchto příznaků, informujte okamžitě svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky zahrnují:

a) Pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno z důvodu ne Hodgkinského lymfomu či chronické lymfocytární leukemie

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- bakteriální nebo virová infekce, zánět průdušek (bronchitida)
- pokles počtu bílých krvinek provázený horečkou, nebo bez horečky nebo snížení počtu krevních buněk nazývaných „krevní destičky“
- nevolnost (pocit na zvracení)
- vypadávání vlasů na temeni hlavy, zimnice, bolest hlavy
- snížená imunita – z důvodu poklesu hladiny protilátek nazývaných „imunoglobuliny“ (IgG) v krvi, které se podílejí na ochraně proti infekci.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce krve (sepsy), zápal plic, pásový opar, nachlazení, infekce dýchacích cest, plíseňová infekce, infekce neznámého původu, infekce vedlejších nosních dutin, žloutenka typu B
- pokles počtu červených krvinek (anémie), pokles počtu všech krvinek
- alergické reakce (přecitlivělost)
- zvýšená hladina cukru v krvi, pokles tělesné hmotnosti, otoky obličeje či celého těla, vzestup hladiny enzymu „laktátdehydrogenáza (LDH)“ v krvi, pokles hladiny vápníku v krvi
- poruchy kožního cití jako například snížená citlivost, brnění, bodání, pálení, nepříjemné pocity, zhoršení hmatu
- pocity neklidu, potíže s usínáním
- zrudnutí v obličeji a na dalších místech kůže jako důsledek rozšíření cév
- závrať nebo úzkost
- zvýšená tvorba slz, poruchy slzného kanálku, zánět očí (zánět spojivek)
- zvonění v uších (ušní šelest), bolest ucha
- srdeční obtíže - jako jsou infarkt myokardu, nepravidelná nebo zrychlená srdeční činnost
- vzestup či pokles krevního tlaku (snížení krevního tlaku po postavení)
- stažení svalů dýchacích cest způsobující sípání (bronchospasmus), zánět, podráždění v plicích, v hrdle nebo dutinách, dušnost, rýma
- zvracení, průjem, bolest břicha, podráždění nebo vředy v hrdle a ústech, poruchy polykání, zácpa, trávicí obtíže
- poruchy příjmu potravy: snížení množství přijímané potravy s následným poklesem tělesné hmotnosti
- kopřivka, zvýšené pocení, noční pocení
- svalové problémy – jako jsou napětí svalů, bolest kloubů nebo svalů, bolest zad a krku
- celkové nepříjemné pocity nebo pocit stísněnosti nebo únavy, třes, příznaky chřipky
- poruchy více tělních orgánů.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- poruchy krevní srážlivosti, pokles tvorby červených krvinek, zvýšená destrukce červených krvinek (aplastická hemolytická anémie), otok nebo zvětšení lymfatických uzlin
- pokles nálady a ztráta zájmu a potěšení z obvyklých činností, nervozita
- problémy s chutí – jako například změna vnímání, jak věci chutnají
- srdeční obtíže - jako například zpomalení srdečního rytmu nebo bolest na hrudi (angina pectoris)
- astma, nedostatečné okysličení tělesných orgánů
- zvětšení břicha.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- krátkodobé zvýšení množství některých typů protilátek v krvi (zvané imunoglobuliny)

- IgM), chemické poruchy krve způsobené rozpadem zničených nádorových buněk
- poškození nervů v rukách a nohách, ochrnutí obličeje
- srdeční selhání
- záněty cév včetně těch, které vedou ke kožním příznakům
- selhání dýchání
- poškození (proděravění) střevní stěny
- závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.
- selhání ledvin
- závažná ztráta zraku.

Není známo (nežádoucí účinky vyskytující se s neznámou četností):

- snížení počtu bílých krvinek, ke kterému dochází se zpožděním
- okamžité snížení počtu krevních destiček související s infuzí - to může být vratné, ale ve vzácných případech může končit úmrtím
- ztráta sluchu, ztráta jiných smyslů.
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry).

Děti a dospívající s nehodgkinským lymfomem

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s nehodgkinským lymfomem byly obecně podobné těm, které se vyskytly u dospělých s nehodgkinským lymfomem nebo chronickou lymfocytární leukémií. K nejčastějším nežádoucím účinkům patřila horečka spojená s nízkými hladinami určitého druhu bílých krvinek (neutrofilů), zánět ústní sliznice nebo tvorba vřidků na ústní sliznici a alergické reakce (přecitlivělost).

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu revmatoidní artritidy

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce, jako je zápal plic (bakteriální pneumonie)
- bolest při močení (infekce močových cest)
- alergické reakce, které se nejpravděpodobněji vyskytnou v průběhu infuze, ale mohou se vyskytnout až do 24 hodin po podání infuze
- změny krevního tlaku, pocit na zvracení, vyrážka, horečka, pocit svědění, rýma nebo ucpaný nos (překrvení nosní sliznice) a kýchání, třes, zrychlená srdeční frekvence a únava
- bolest hlavy
- změny v laboratorních testech provedených Vaším lékařem. Ty zahrnují snížení množství některých specifických bílkovin v krvi (imunoglobulinů), které se podílejí na ochraně proti infekci.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce, jako je zánět průdušek (bronchitida)
- pocit plnosti nebo pulzující bolest za nosem, čelem a očima (zánět vedlejších nosních dutin, sinusitida), bolest břicha, zvracení a průjem, potíže s dýcháním
- plísňové infekce nohou (atletická noha)
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi
- nenormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, píchání nebo pálení, bederní ústřel (ischias), migréna, závrať
- ztráta vlasů
- úzkost, deprese
- poruchy trávení, průjem, kyselý reflux, podráždění a/nebo vředy v krku a ústech
- bolest břicha, zad, svalů a/nebo kloubů.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- přílišné zadržování tekutin v obličeji i těle
- zánět, podráždění a/nebo pocit sevření na plicích a v krku, kašel

- kožní reakce, které zahrnují kopřivku, svědění a vyrážku
- alergické reakce včetně sípání a dušnosti, otoků obličeje a jazyka, kolaps.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- soubor příznaků, které se objevují během několika týdnů po infuzi přípravku Truxima a které zahrnují reakce podobné alergické reakci, jako je vyrážka, svědění, bolest kloubů, otoky lymfatických uzlin a horečka
- závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce.
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry).

Další vzácně hlášené nežádoucí účinky přípravku Truxima zahrnují snížený počet bílých krvinek (neutrofilů) v krvi, které napomáhají bojovat proti infekci. Některé infekce mohou být závažné (prosím přečtěte si informace v odstavci **Infekce** uvedeném v tomto bodě).

c) Pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce, jako jsou hrudní infekce, infekce močových cest (bolest při močení), nachlazení a herpetické infekce
- alergické reakce, které se s větší pravděpodobností objeví v průběhu infuze, ale mohou se objevit během až 24 hodin po podání infuze
- průjem
- kašel nebo dušnost
- krvácení z nosu
- zvýšení krevního tlaku
- bolest kloubů nebo zad
- svalové záškuby nebo chvění
- pocit závratí
- třes (chvění, nejčastěji rukou)
- obtíže se spánkem (nespavost)
- otoky rukou nebo kotníků.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- porucha trávení
- zácpa
- kožní vyrážky, včetně akné nebo pupínek
- návaly horka nebo zarudnutí kůže
- horečka
- ucpaný nos nebo rýma
- ztuhlost nebo bolest svalů
- bolest ve svalech nebo v rukou nebo nohou
- nízký počet červených krvinek (anemie)
- nízký počet krevních destiček
- zvýšené množství draslíku v krvi
- změny srdečního rytmu nebo zrychlení srdečního rytmu.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- závažné puchýře na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách.
- opětovný výskyt žloutenky (hepatitida B).

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce.
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry).

Děti a dospívající s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou byly obecně podobného druhu jako nežádoucí účinky u dospělých s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou. Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky byly infekce, alergické reakce a nevolnost (pocit na zvracení).

d) Pokud jste léčen(a) z důvodu pemphigus vulgaris

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- alergické reakce, které se s nejvyšší pravděpodobností vyskytnou během infuze, ale mohou se vyskytnout během až 24 hodin po infuzi
- bolest hlavy
- infekce, jako jsou plicní infekce
- dlouhodobá deprese
- ztráta vlasů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce, jako jsou prosté nachlazení, herpetické infekce, oční infekce, moučnivka a infekce močových cest (bolest při močení)
- poruchy nálady, jako je podrážděnost a deprese
- kožní poruchy, jako je svědění, kopřivka a benigní bulky
- pocit únavy nebo závrať
- horečka
- bolest kloubů nebo zad
- bolest břicha
- bolest svalů
- zrychlení srdečního tepu

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce.
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry).

Přípravek Truxima může rovněž způsobit změny v laboratorních testech, které Vám provádí lékař. Pokud je Vám podáván přípravek Truxima v kombinaci s jinými přípravky, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky spojené s užíváním jiných přípravků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Truxima uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Truxima obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Truxima je rituximabum.
Injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje rituximabum 100 mg (10 mg/ml).
Injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje rituximabum 500 mg (10 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz bod 2 „Truxima obsahuje sodík“).

Jak přípravek Truxima vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Truxima je čirý, bezbarvý roztok ve formě koncentrátu pro infuzní roztok. Jedno balení injekčních lahviček o objemu 10 ml obsahuje 2 injekční lahvičky. Jedno balení injekčních lahviček o objemu 50 ml obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L

Tel: +39 0247 927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com**Tato příbalová informace byla naposledy revidována****Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.