

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ruxience 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Ruxience 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ruxience 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu.

Każda fiołka 10 ml zawiera 100 mg rytuksymabu.

Ruxience 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu.

Każda fiołka 50 ml zawiera 500 mg rytuksymabu.

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnobrązowawożółty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ruxience stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt Ruxience jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt Ruxience jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt Ruxience w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.

Produkt Ruxience jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Produkt Ruxience w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. Burkitt lymphoma, BL)/białaczką typu Burkitta (ostrą białaczką z dojrzałych komórek B) (ang. mature B-cell acute leukaemia, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. Burkitt-like lymphoma, BLL).

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt Ruxience w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u pacjentów z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów oraz u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Ruxience w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).

Wykazano, że podawanie produktu Ruxience w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt Ruxience w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).

Produkt Ruxience w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.

Pęcherzyca zwykła

Produkt Ruxience jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Ruxience powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Premedykacja i leki profilaktyczne

Przed każdym podaniem produktu Ruxience należy podać premedykację w postaci leku przeciwbólowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi lub przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymują produktu Ruxience w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

U pacjentów pediatrycznych chorych na chłoniaki nieziarnicze należy podać premedykację paracetamolem i lekiem antyhistaminowym H1 (difenhydraminą lub produktem równoważnym) na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu Ruxience. Ponadto należy podać prednizon zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Tabeli 1.

U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi $> 25 \times 10^9/l$, powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu Ruxience, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin.

W przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA lub MPA, lub pęcherzycą zwykłą, na 30 minut przed każdym wlewem produktu Ruxience należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.

W przypadku dorosłych chorych na GPA lub MPA przez 1–3 dni przed pierwszym wlewem produktu Ruxience zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu Ruxience). Następnie w czasie i po 4-tygodniowym leczeniu indukcyjnym produktem Ruxience powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

W przypadku dorosłych pacjentów z GPA/MPA lub PV zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. pneumocystis jiroveci pneumonia, PJP) podczas stosowania produktu Ruxience i po jego zakończeniu, odpowiednio, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA przed pierwszą infuzją dożylną produktu Ruxience należy dożylnie podać metyloprednizon w trzech dawkach dobowych wynoszących 30 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 1 g/dobę) w celu leczenia ciężkich objawów zapalenia naczyń. Przed pierwszą infuzją produktu Ruxience można dożylnie podać maksymalnie trzy dodatkowe dożylnie dawki dobowe metyloprednizolonu wynoszące 30 mg/kg mc./dobę.

Po zakończeniu dożylnego podawania metyloprednizolonu pacjenci powinni doustnie otrzymywać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 60 mg/dobę), a następnie należy zmniejszyć tę dawkę tak szybko, jak to możliwe z uwzględnieniem potrzeb klinicznych (patrz punkt 5.1).

U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA podczas leczenia produktem Ruxience zaleca się profilaktykę pneumocystozy (PJP), stosownie do okoliczności.

Dawkowanie

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci.

Chłoniaki nieziarnicze

Nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu Ruxience w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.

Produkt Ruxience powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Leczenie podtrzymujące

- Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Zalecana dawka produktu Ruxience w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji).

- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu Ruxience w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji).

Monoterapia

- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu Ruxience w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia produktem Ruxience u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie rytuksymabem w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B u dorosłych

Produkt Ruxience powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP.

Zalecana dawka wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu Ruxience. W przypadku, gdy produkt Ruxience stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Zalecana dawka produktu Ruxience w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej nieleczonych lub u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu Ruxience.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Pacjenci leczeni produktem Ruxience muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdej infuzji.

Cykl leczenia produktem Ruxience składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecane dawkowanie produktu Ruxience wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylnej, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg.

Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągana w ciągu 16-24 tygodni pierwszego cyklu leczenia. Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Pacjenci leczeni produktem Ruxience muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu.

Indukcja remisji u pacjentów dorosłych

Zalecana dawka produktu Ruxience stosowana do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z GPA i MPA wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała. Należy ją podawać jako wlew dożylny raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych

Po indukcji remisji w wyniku stosowania produktu Ruxience leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z GPA i MPA należy rozpoczynać nie wcześniej niż 16 tygodni po podaniu ostatniego wlewu produktu Ruxience.

Po indukcji remisji w wyniku stosowania innych standardowych leków immunosupresyjnych, leczenie podtrzymujące produktem Ruxience należy rozpoczynać podczas 4-tygodniowego okresu następującego po remisji choroby.

Produkt Ruxience należy podawać w dwóch wlewach dożylnych po 500 mg w odstępie dwóch tygodni, po których podaje się wlew dożylny 500 mg co 6 miesięcy. Pacjenci powinni otrzymywać produkt Ruxience przez co najmniej 24 miesiące po osiągnięciu remisji (brak klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych). W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego produktem Ruxience.

Pęcherzyca zwykła

Pacjenci leczeni produktem Ruxience muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta przy każdym wlewie.

Zalecana dawka produktu Ruxience stosowana w leczeniu pęcherzycy zwykłej wynosi 1000 mg we wlewie dożylnym, po której dwa tygodnie później podaje się drugą dawkę wynoszącą 1000 mg we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykoidami w malejących dawkach.

Leczenie podtrzymujące

Podtrzymujące dożylne wlewy dawki 500 mg należy podawać w miesiącach 12. i 18., a następnie co 6 miesięcy jeśli potrzeba, na podstawie oceny klinicznej.

Leczenie nawrotu

W przypadku nawrotu pacjenci mogą otrzymać dawkę 1000 mg podawaną dożylnie. Lekarz powinien również rozważyć wznowienie podawania glikokortykoidu lub zwiększenie dawki glikokortykoidu stosowanej przez pacjenta, na podstawie oceny klinicznej.

Kolejne infuzje mogą być podawane nie wcześniej niż 16 tygodni po ostatnim wlewie.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Chłoniaki nieziarnicze

U pacjentów pediatrycznych w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z wcześniej nieleczonymi zaawansowanymi chłoniakami DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 produkt Ruxience powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią układową według protokołu Lymphome Malin B (LMB) (patrz tabela 1 i 2). Zalecana dawka produktu Ruxience wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana we wlewie dożylnym. Dostosowanie dawki produktu Ruxience inne niż na podstawie powierzchni ciała nie jest konieczne.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Ruxience u pacjentów pediatrycznych w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat we wskazaniach innych niż wcześniej nieleczone zaawansowane chłoniaki DLBCL/BL/BAL/BLL. Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Produktu Ruxience nie należy podawać pacjentom pediatrycznym w wieku od urodzenia do < 6 miesięcy z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 (patrz punkt 5.1).

Tabela 1 Dawkowanie produktu Ruxience u pacjentów pediatrycznych z chłoniakami nieziarniczymi

Cykl	Dzień leczenia	Informacje o podaniu
Faza wstępna (COP)	Nie podaje się produktu Ruxience	-
Kurs indukcyjny 1 (COPDAM1)	Dzień -2 (odpowiada 6. dniowi fazy wstępnej) 1. wlew produktu Ruxience	Podczas pierwszego kursu indukcyjnego w ramach kursu chemioterapii podawany jest prednizon, który należy podać pacjentowi przed podaniem produktu Ruxience.
	Dzień 1 2. wlew produktu Ruxience	Produkt Ruxience zostanie podany po 48 godzinach od pierwszego wlewu produktu Ruxience.
Kurs indukcyjny 2 (COPDAM2)	Dzień -2 3. wlew produktu Ruxience	Podczas drugiego kursu indukcyjnego po podaniu produktu Ruxience nie podaje się prednizonu.

Cykl	Dzień leczenia	Informacje o podaniu
	Dzień 1 4. wlew produktu Ruxience	Produkt Ruxience zostanie podany po 48 godzinach od trzeciego wlewu produktu Ruxience.
Kurs konsolidacyjny 1 (CYM/CYVE)	Dzień 1 5. wlew produktu Ruxience	Po podaniu produktu Ruxience nie podaje się prednizonu.
Kurs konsolidacyjny 2 (CYM/CYVE)	Dzień 1 6. wlew produktu Ruxience	Po podaniu produktu Ruxience nie podaje się prednizonu.
Kurs podtrzymujący 1 (M1)	Dni 25 do 28 kursu konsolidacyjnego 2 (CYVE) Nie podaje się produktu Ruxience	Rozpoczyna się, gdy morfologia krwi obwodowej ulegnie poprawie po kursie konsolidacyjnym 2 (CYVE) i osiągnięciu bezwzględnej liczby neutrofili (ANC) $> 1.0 \times 10^9/l$ oraz płytek $> 100 \times 10^9/l$
Kurs podtrzymujący 2 (M2)	Dzień 28 kursu podtrzymującego 1 (M1) Nie podaje się produktu Ruxience	-
ANC = bezwzględna liczba neutrofili; COP = cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; COPDAM = cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, doksorubicyna, metotreksat; CYM = cytarabina (Aracytine, Ara-C), metotreksat; CYVE = cytarabina (Aracytine, Ara-C), Veposide (VP16);		

Tabela 2 Plan leczenia pacjentów pediatrycznych z chłoniakami nieziarniczymi: Ruxience w skojarzeniu z chemioterapią

Plan leczenia	Stadium choroby	Informacje o podaniu
Grupa B	Stadium III z wysokim poziomem LDH ($> N \times 2$), Stadium IV bez zajęcia OUN	Faza wstępna, a następnie 4 kursy: 2 kursy indukcyjne (COPADM) przy HDMTX 3 g/m^2 i 2 kursy konsolidacyjne (CYM)
Grupa C	Grupa C1: B-AL bez zajęcia OUN, Stadium IV i B-AL z zajęciem OUN i bez zajęcia PMR Grupa C3: B-AL z zajęciem PMR, Stadium IV z zajęciem PMR	Faza wstępna, a następnie 6 kursów: 2 kursy indukcyjne (COPADM) przy HDMTX 8 g/m^2 , 2 kursy konsolidacyjne (CYVE) oraz 2 kursy podtrzymujące (M1 i M2)
Kolejne kursy leczenia powinny być podawane, gdy tylko poprawa morfologii krwi oraz stan pacjenta na to pozwalają, z wyjątkiem kursów podtrzymujących podawanych w odstępach 28-dniowych		
BAL = białaczka typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B); PMR = płyn mózgowo-rdzeniowy; OUN = ośrodkowy układ nerwowy; HDMTX = duże dawki metotreksatu; LDH = dehydrogenaza mleczanowa		

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Indukcja remisji

Zalecana dawka produktu Ruxience do indukcji remisji w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką, aktywną GPA lub MPA wynosi $375 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w infuzji dożylniej raz na tydzień przez 4 tygodnie.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rytuksymabu u dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 2 do <18 lat) we wskazaniach innych niż ciężka, aktywna GPA lub MPA.

Produktu Ruxience nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat z ciężką, aktywną GPA lub MPA, ponieważ istnieje możliwość wystąpienia nieodpowiedniej reakcji immunologicznej na szczepienia ochronne przeciwko częstym chorobom wieku dziecięcego, którym można zapobiegać, podając szczepienia (np. odrze, śwince, różyczce i chorobie Heinego-Medina) (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat).

Sposób podawania

Przygotowany roztwór produktu Ruxience należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) (patrz punkt 4.8) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.

Pierwsze podanie

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godzinę; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godzinę.

Kolejne podania

Wszystkie wskazania

Kolejne dawki produktu Ruxience można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godzinę i zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godzinę.

Pacjenci pediatryczni – chłoniaki nieziarnicze

Pierwsze podanie

Zalecaną prędkością początkową wlewu jest 0,5 mg/kg/godz. (maksymalnie 50 mg/godz.); można ją zwiększać o 0,5 mg/kg/godz. co 30 minut, jeżeli u pacjenta nie wystąpią reakcje nadwrażliwości ani reakcje na wlew, do maksymalnej prędkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Kolejne dawki produktu Ruxience można podawać z prędkością początkową wlewu dożylnego 1 mg/kg/godz. (maksymalnie 50 mg/godz.) i zwiększać o 1 mg/kg/godz. co kolejne 30 min do prędkości maksymalnej 400 mg/godz.

Tylko reumatoidalne zapalenie stawów

Alternatywny schemat podawania kolejnych wlewów

Jeżeli u pacjenta w czasie trwania pierwszego lub kolejnych wlewów produktu Ruxience w dawce 1000 mg, wcześniej stosowanych zgodnie ze standardowym schematem, nie obserwowano ciężkich zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych, to drugi i kolejne wlewy mogą być podawane z większą szybkością z użyciem roztworu leku o takim samym stężeniu jak we wcześniejszych wlewach (4 mg/ml w objętości 250 ml). Początkowa prędkość wlewu powinna wynosić 250 mg/godzinę przez pierwsze 30 min, a następnie 600 mg/godzinę przez kolejne 90 minut. W przypadku dobrej tolerancji ten sposób podawania leku może być stosowany w kolejnych wlewach i cyklach leczenia.

Pacjenci, którzy mają klinicznie istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego, włączając w to zaburzenia rytmu serca lub mieli ciężkie reakcje związane z wlewem rytuksymabu lub wcześniej stosowanego innego leku biologicznego nie powinni mieć podawanego leku we wlewie z większą szybkością.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych i przewlekłej białaczki limfocytowej

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń i pęcherzycy zwykłej

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca (patrz punkt 4.4 dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub pęcherzycą zwykłą leczeni produktem Ruxience powinni dostawać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta. Karta ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

U pacjentów leczonych rytuksymabem były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku Ruxience do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórna ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem Ruxience.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia rytuksymabem może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie produktu Ruxience może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu rytuksymabu w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego rytuksymabu. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch

pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylną. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych pacjentów lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $>25 \times 10^9/l$.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych rytuksymabem (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów) (patrz punkt 4.8). Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylną infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania rytuksymabu. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania rytuksymabu należy rozważyć odstawienie produktów leczniczych obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu Ruxience.

Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca. Dlatego też należy ściśle monitorować pacjentów z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że rytuksymab stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których liczba granulocytów obojętnochnych wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Rytuksymab stosowano u 21 pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u pacjentów z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem Ruxience należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofili i płytek krwi.

Zakażenia

Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Produkt Ruxience nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Ruxience u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami w wywiadzie oraz u pacjentów z zasadniczymi schorzeniami, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji (patrz punkt 4.8).

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących rytuksymab, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie rytuksymabem może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruxience, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni produktem Ruxience. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruxience powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu rytuksymabu do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL (patrz punkt 4.8). Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne.

Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń

Ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozy.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem Ruxience mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali rytuksymab w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyaniny (KLH, ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z rytuksymabem, leczenie produktem Ruxience powinno być na stałe przerwane.

Dzieci i młodzież

Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) oraz pęcherzyca zwykła

Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczone uprzednio metotreksatem

Stosowanie rytuksymabu nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania.

Reakcje związane z infuzją

Leczenie rytuksymabem wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, wysypka, pokrzywka, nadciśnienie tętnicze, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.8). Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwożrzeczowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie produktu Ruxience. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50% (np. z 100 mg/godzinę do 50 mg/godz.).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu Ruxience.

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U pacjentów leczonych rytuksymabem z wcześniej bezobjawową chorobą niedokrwienią serca dochodziło do występowania jej objawów, jak również migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruxience u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania leku, tych pacjentów należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji rytuksymabu może występować niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania produktów leczniczych obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją produktu Ruxience.

Reakcje związane z wlewem u pacjentów z GPA, MPA i pęcherzycą zwykłą były spójne z reakcjami obserwowanymi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych rytuksymabem występowały objawy dławicy piersiowej, zaburzenia rytmu serca, takie jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować pacjentów z chorobą serca w wywiadzie (patrz powyżej, punkt Reakcje związane z infuzją).

Zakażenia

Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania rytuksymabu oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych rytuksymabem występuje zwiększone ryzyko zakażeń (patrz punkt 5.1). Podczas leczenia rytuksymabem może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Produktu Ruxience nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń np. hypogammaglobulinemia (patrz punkt 4.8). Zaleca się określenie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruxience.

Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu produktem Ruxience powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia pacjent powinien być poddany ocenie potencjalnego ryzyka zakażenia.

U pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób autoimmunizacyjnych, włącznie z układowym toczniem rumieniowatym i zapaleniem naczyń, zaobserwowano bardzo rzadko śmiertelne przypadki wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML).

Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne.

Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń

Ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozy.

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA i MPA otrzymujących rytuksymab, w tym zakończonych zgonem.

U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruxience, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Późna neutropenia

Przed każdym cyklem podawania produktu Ruxience i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, jak również w przypadku pojawienia się oznak lub objawów zakażenia, należy oznaczać poziom neutrofili we krwi (patrz punkt 4.8).

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem Ruxience leczenie tym lekiem powinno być na stałe przerwane.

Immunizacja

Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu Ruxience, a pacjenci powinni mieć wykonane wszystkie szczepienia zalecane w kalendarzu szczepień, postępując zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem produktu Ruxience.

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem. Dlatego też szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem Ruxience lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B.

Pacjenci leczeni produktem Ruxience mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W randomizowanym badaniu, pacjenci z RZS leczeni rytuksymabem i metotreksatem uzyskali porównywalną odpowiedź na szczepienia przypominające z antygenem tężca (39% w porównaniu do 42%), obniżoną odpowiedź na polisacharydową szczepionkę pneumokokową (43% w porównaniu do 82% w odniesieniu do przynajmniej 2 serotypów przeciwciał pneumokokowych) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH) (47% w porównaniu do 93%), otrzymywany 6 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko metotreksat. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania zabitych szczepionek podczas terapii rytuksymabem, powinny być one podane w czasie do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki rytuksymabu.

Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią rytuksymabem stosowana przez ponad rok u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.

Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Jednoczesne stosowanie Ruxience i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, nie jest zalecane.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu rytuksymabem (patrz punkt 4.5). Dostępne dane wskazują, że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem. Jednak pacjenci u których po leczeniu rytuksymabem stosowane są leki biologiczne i (lub) DMARDs powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunomodulujące mogą nasilać ryzyko występowania nowotworów złośliwych. Jednakże z dostępnych danych nie wynika zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych po stosowaniu rytuksymabu we wskazaniach autoimmunologicznych poza tym, które wynika z

podstawowej choroby autoimmunologicznej.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji rytuksymabu z innymi lekami.

U pacjentów z PBL równoczesne stosowanie rytuksymabu nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie ma zauważalnego wpływu fludarabiny ani cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów równoczesne podawanie metotreksatu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu.

U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciw przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwciała przeciwleukowe (ADA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości.

W populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów 283 pacjentów otrzymywało kolejne leczenie biologiczne DMARD po terapii rytuksymabem. W grupie tych pacjentów częstość występowania klinicznie istotnych infekcji wynosiła 6,01 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 4,97 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu w organizmie pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia produktem Ruxience.

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

W badaniach klinicznych nie oceniano liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu rytuksymabu u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu rytuksymabu podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów produkt Ruxience nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Ograniczone dane dotyczące wydalania rytuksymabu do mleka matki wskazują na bardzo małe stężenia rytuksymabu w mleku (względna dawka dla niemowląt mniejsza niż 0,4%). W nielicznych przypadkach obserwacji niemowląt karmionych piersią opisano prawidłowy wzrost i rozwój do wieku 2 lat. Jednakże, ponieważ dane te są ograniczone, a długoterminowy wpływ na niemowlęta karmione piersią pozostaje nieznany, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia rytuksymabem i optymalnie przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu na narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu rytuksymabu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że rytuksymab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie dotyczące dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. post-marketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano rytuksymab albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) u pacjentów otrzymujących rytuksymab były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach rytuksymabu.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), patrz punkt 4.4.
- infekcje, patrz punkt 4.4.
- zdarzenia sercowo-naczyniowe, patrz punkt 4.4.

Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tabeli 3. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		poważne infekcje wirusowe ² , zakażenia wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ^{2 i 3}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość płastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ⁴	późna neutropenia ⁴
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem ⁵ , obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin ⁵ , choroba posurowicza	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁵
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁶	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów ⁶
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁶	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁶

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		+zawał serca ^{5 i 7} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia serca	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zaburzenia serca ^{5 i 7}	niewydolność serca ^{5 i 7}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niedociśnienie tętnicze			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁵ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmoczony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiażdżowa choroba płuc ⁸	niewydolność oddechowa ⁵	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit ⁸	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella) ⁸	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ⁵	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, ⁺ zmęczenie, ⁺ dreszcze, ⁺ niewydolność wielonarządowa ⁵	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane ($\geq$ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach.

¹ W tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem PBL.

² Patrz również poniżej punkt „Zakażenia”.

³ Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu.

⁴ Patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”.

⁵ Patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko.

⁶ Objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

⁷ Obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem.

⁸ W tym przypadki zakończone zgonem.

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym rytuksymabu w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna, zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, niedociśnienie, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12% przypadków.

Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia rytuksymabem (lub zawierającego rytuksymab).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Rytuksymab powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym rytuksymab. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4% pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia rytuksymabem odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy *Herpes* (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus *JC* (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)), enterowirus (zapalenie opon i mózgu) oraz wirus zapalenia wątroby typu C (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2% w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0% w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu rytuksymabu obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano rytuksymab w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL), pancytopenia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących rytuksymab oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych oraz u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilii utrzymująca się na poziomie poniżej $1 \times 10^9/l$ między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilii poniżej $1 \times 10^9/l$ później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu rytuksymabem plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu rytuksymabu. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia

otrzymującego schemat FC (R-FC 83% wobec FC 71%). W badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11% pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9% pacjentów w grupie FC.

W badaniach dotyczących stosowania rytuksymabu u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami. Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe, w ciągu 4 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

W badaniach klinicznych nad rytuksymabem stosowanym w monoterapii działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8% pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były niedociśnienie tętnicze i nadciśnienie tętnicze. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi rytuksymabem i grupą kontrolną. Zdarzenia ze strony serca zaliczane do poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów leczonych rytuksymabem, w porównaniu z <1% w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9%) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5%). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu rytuksymabu lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykli), u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe dotyczące naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5%) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń układu nerwowego 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 4% FC), jak i u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3% R-FC, 3% FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie pacjentów otrzymujących rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu. W większości z tych przypadków rytuksymab podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami grudkowymi w fazie nawrotu lub oporności na leczenie rytuksymabem, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie rytuksymabu. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej rytuksymab utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60% w grupie otrzymującej rytuksymab przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36% po 2 latach).

Odnotowano małą ilość raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych rytuksymabem. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolicy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia rytuksymabem

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania któregośkolwiek z działań niepożądanych wszystkich stopni i tych w stopniu 3 i 4 była porównywalna u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych (< 65 lat).

Pacjenci z dużą masą guza

U pacjentów z guzem o znacznej masie (ang. bulky disease) obserwowano częstsze występowanie niepożądanych działań leku stopnia 3. i 4., niż u pacjentów z innymi postaciami choroby (25,6% wobec 15,4%). Częstość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia była zbliżona w obu grupach.

Kolejne cykle monoterapii

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie dowolnych działań niepożądanych i działań niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas kolejnych cykli leczenia rytuksymabem w monoterapii był podobny.

Subpopulacje pacjentów - rytuksymab w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia w zakresie zaburzeń krwi i układu chłonnego była wyższa u pacjentów starszych niż u młodszych (< 65 lat), u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych i u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Doświadczenie dotyczące pacjentów pediatrycznych z DLBCL/BL/BAL/BLL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wśród pacjentów pediatrycznych (w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) z wcześniej nieleczonym zaawansowanym DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 przeprowadzono wieloośrodkowe otwarte badanie randomizowane dotyczące chemioterapii według protokołu Lymphome Malin B (LMB) z podawaniem rytuksymabu lub bez.

Łącznie rytuksymab otrzymało 309 pacjentów pediatrycznych, którzy zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Pacjenci pediatryczni zrandomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię według protokołu LMB i rytuksymab lub zakwalifikowani do części badania z jedną grupą otrzymywali rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała i łącznie podano im sześć wlewów dożylnych rytuksymabu (dwa podczas każdego z dwóch kursów indukcyjnych i po jednym podczas każdego z dwóch kursów konsolidacyjnych według protokołu LMB).

Profil bezpieczeństwa rytuksymabu wśród pacjentów pediatrycznych (w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) z wcześniej nieleczonym zaawansowanym DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 był zasadniczo spójny pod względem typu, charakterystyki i nasilenia ze znanym profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową. Dodanie rytuksymabu do chemioterapii spowodowało zwiększenie ryzyka wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych włączając infekcje (w tym sepsę) w porównaniu do samej chemioterapii.

Doświadczenie dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (ang. post-marketing surveillance).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych rytuksymabem jest podsumowany w punkcie poniżej. W badaniach klinicznych więcej niż 3100 pacjentów otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia i było obserwowanych w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat. Prawie 2400 pacjentów otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia. W tej grupie ponad 1000 pacjentów otrzymało 5 i więcej cykli leczenia rytuksymabem. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu odpowiadają, oczekiwanemu na podstawie badań klinicznych, profilowi bezpieczeństwa rytuksymabu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otrzymywali 2 x 1000 mg rytuksymabu w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10-25 mg/tydzień). Podanie wlewów dożylnych rytuksymabu było poprzedzone podaniem 100 mg metylprednizolonu (wlew *iv.*); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4. wymieniono działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu rytuksymabu były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23% w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5% pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem rytuksymabu, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (patrz punkt 4.4) oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących rytuksymab

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego	zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp			PML, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	ciężkie zakażenie wirusowe ¹ , enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		neutropenia ³		późna neutropenia ⁴	reakcja podobna do choroby posurowiczej	
Zaburzenia układu immunologicznego	⁵ reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, nudności, wysypka, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień)		⁵ reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)			
Zaburzenia ogólnie i stany w miejscu podania						
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia				
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa				
Zaburzenia serca				dławica piersiowa, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	trzepotanie przedsionków	
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie			toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona ⁷	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki				
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM ⁶	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG ⁶				

¹ Patrz poniżej punkt Zakażenia.

² Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu.

³ Kategoria częstości wyprowadzona z danych laboratoryjnych, zgromadzonych w ramach rutynowych badań laboratoryjnych, prowadzonych w czasie badań klinicznych.

⁴ Kategoria częstości wyprowadzona z danych porejestacyjnych.

⁵ Reakcje występujące podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Patrz również punkt „Reakcje związane z wlewem” poniżej. Reakcje związane z wlewem mogą być spowodowane nadwrażliwością i (lub) mechanizmem działania.

⁶ Dane obejmują wyniki obserwacji zgromadzone w ramach rutynowych badań laboratoryjnych.

⁷ W tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym.

Wielokrotne cykle leczenia

Wielokrotne cykle leczenia wykazują podobną charakterystykę zdarzeń niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Częstość wszystkich reakcji niepożądanych związanych z lekiem występujących po pierwszym wlewie rytuksymabu była wyższa w okresie pierwszych 6 miesięcy i następnie się zmniejszała. Należały do nich reakcje związane z wlewem (najczęstsze w czasie pierwszego cyklu leczenia) zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów i infekcje, wszystkie częściej występujące w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Najczęstszymi w badaniach klinicznych objawami niepożądanymi związanymi z działaniem rytuksymabu były reakcje związane z wlewem (patrz Tabela 4). W grupie 3189 pacjentów leczonych rytuksymabem 1135 (36%) doświadczyło co najmniej 1 reakcji związanej z wlewem. A w tej grupie 733/3189 (23%) pacjentów doświadczyło reakcji związanych z wlewem w czasie trwania pierwszego wlewu pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem. Częstość objawów niepożądanych związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. W badaniach klinicznych mniej niż 1% pacjentów (17/3189) miało ciężkie reakcje związane z wlewem. W trakcie badań klinicznych nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia 4. w skali CTC ani zgony związane z tymi reakcjami. Odsetek zdarzeń stopnia 3. w skali CTC oraz reakcji związanych z wlewem prowadzących do wykluczenia z udziału w badaniach zmniejszał się z każdym kursem i był rzadki, począwszy od cyklu 3. Premedykacja dożylnie podawanym glikokortykoidem znacząco zmniejszała częstość i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo podawanych z większą szybkością wlewów rytuksymabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego stopniem aktywności choroby, którzy w czasie trwania pierwszego wlewu i w czasie 24 godzin po tym wlewie nie mieli ciężkich zależnych od wlewu reakcji, jako kolejny otrzymywali 2-godzinny wlew rytuksymabu. Pacjenci z RZS, którzy w wywiadzie mieli ciężkie reakcje związane z wlewem leków biologicznych byli wykluczeni z badania. Częstość występowania, charakterystyka oraz stopień ciężkości reakcji związanych z wlewami były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. Nie obserwowano ciężkich reakcji związanych z wlewami.

Zakażenia

W sumie częstość występowania zakażeń zgłaszanych u pacjentów leczonych rytuksymabem w badaniach klinicznych wynosiła 94 na 100 pacjento-lat. Zakażenia w przeważającej mierze były

stopnia łagodnego i umiarkowanego i obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń, które były ciężkie i wymagały dożylnego podawania antybiotyków wynosiła w przybliżeniu 4 na 100 pacjento-lat. Częstość występowania ciężkich zakażeń nie wykazywała istotnego wzrostu w przebiegu kolejnych cykli leczenia rytuksymabem. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) zgłaszane w ramach badań klinicznych występowały z podobną częstością zarówno w grupie pacjentów leczonej rytuksymabem jak i w grupie kontrolnej.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z RZS leczonych rytuksymabem zgłaszano ciężkie zakażenia wirusowe.

W związku ze stosowaniem rytuksymabu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń.

U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz Chłoniaki nieziarnicze). Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B była także bardzo rzadko odnotowywana u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących rytuksymab (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Częstość ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca u pacjentów leczonych rytuksymabem wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat w porównaniu do częstości 1,3 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej placebo. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi dotyczącymi serca (wszystkie lub ciężkie) nie zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)/zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do objawów podmiotowych i przedmiotowych należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Neutropenia

Obserwowano przypadki neutropenii związanej z leczeniem rytuksymabem, z których większość miała charakter przejściowy oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu rytuksymabu (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo u 0,94% (13/1382) pacjentów otrzymujących rytuksymab i u 0,27% (2/731) pacjentów otrzymujących placebo doszło do ciężkiej neutropenii.

W ramach badań porejestacyjnych zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii, w tym ciężkiej późnej neutropenii lub długotrwałej neutropenii, z których część wiązała się z prowadzącymi do zgonu zakażeniami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów z RZS leczonych rytuksymabem obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po zmniejszeniu miana IgG lub IgM nie obserwowano zwiększenia występowania zakażeń ani ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).

Odnotowano małą ilość raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych rytuksymabem. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplekcji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Doświadczenie dotyczące ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)

Indukcja remisji u pacjentów dorosłych (badanie GPA/MPA 1)

W badaniu GPA/MPA 1, 99 dorosłych pacjentów poddano terapii rytuksymabem (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami w celu indukcji remisji GPA i MPA (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 5 stanowią wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej rytuksymab i z częstością większą niż w grupie komparatora.

Tabela 5. Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ dorosłych pacjentów otrzymujących rytuksymab w badaniu GPA/MPA 1 (Rytuksymab n=99), z większą częstością niż w przypadku komparatora, po upływie 6 miesięcy badania lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie układu moczowego	7%
Zapalenie oskrzeli	5%
Półpasiec	5%
Zapalenie nosa i gardła	5%
Ciężkie zakażenie wirusowe ^{1 i 2}	częstość nieznana
Enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ¹	częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Małopłytkowość	7%
Zaburzenia układu immunologicznego	
Zespół uwolniania cytokin	5%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperkaliemia	5%
Zaburzenia psychiczne	
Bezsennność	14%
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	10%
Drżenia	10%
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze	12%
Zaczerwienienie	5%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	12%
Duszność	11%
Krwawienie z nosa	11%
Nieżyt nosa	6%

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	18%
Niestrawność	6%
Zaparcia	5%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Trądzik	7%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Przykurcze mięśniowe	18%
Bóle stawów	15%
Ból pleców	10%
Oslabienie mięśni	5%
Bóle mięśniowo-szkieletowe	5%
Ból kończyn	5%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Obrzęk obwodowy	16%
Badania diagnostyczne	
Obniżone stężenie hemoglobiny	6%

¹ Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu.

² Patrz poniżej punkt Zakażenia.

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych (badanie GPA/MPA 2)

W badaniu GPA/MPA 2 łącznie 57 dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną GPA i MPA było leczonych rytuksymabem w celu utrzymania remisji (patrz punkt 5.1).

Tabela 6 Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ dorosłych pacjentów otrzymujących rytuksymab w badaniu GPA/MPA 2 (Rytuksymab n=57), występujące z większą częstością niż w grupie otrzymującej komparator lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie oskrzeli	14%
Nieżyt nosa	5%
Ciężkie zakażenie wirusowe ^{1 i 2}	częstość nieznana
Enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ¹	częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Duszność	9%
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	7%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Gorączka	9%
Choroba grypopodobna	5%
Obrzęk obwodowy	5%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Reakcje związane z wlewem ³	12%

¹ Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu.

² Patrz poniżej punkt Zakażenia.

³ Szczegółowe informacje dotyczące reakcji związanych z wlewem podano w punkcie z opisem wybranych działań niepożądanych.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania był spójny z dobrze ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych, obejmujących GPA/MPA. Ogółem u 4% pacjentów z grupy otrzymującej rytuksymab wystąpiły zdarzenia

niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych występujących w grupie leczonej rytuksymabem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej rytuksymab nie wystąpiły zdarzenia niepożądane zakończone zgonem.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami uznanymi za działania niepożądane były reakcje związane z wlewem i zakażenia.

Długoterminowa obserwacja (badanie GPA/MPA 3)

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, 97 pacjentów z GPA/MPA otrzymało leczenie rytuksymabem (średnio 8 infuzji [zakres: 1-28]) przez okres do 4 lat, zgodnie ze standardową praktyką przyjętą przez lekarza prowadzącego i według uznania lekarza. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania był spójny z dobrze ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w RZS i GPA/MPA; nie zgłoszono nowych działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono otwarte, jednoramienne badanie kliniczne, z udziałem 25 pacjentów pediatrycznych z ciężką, aktywną GPA lub MPA. Cały okres badania trwał maksymalnie 4,5 roku i składał się z 6-miesięcznej fazy indukcji remisji wraz z minimum 18-miesięcznym okresem obserwacji. W fazie obserwacji rytuksymab był podawany według uznania badacza (17 z 25 pacjentów otrzymało dodatkowo leczenie rytuksymabem). Dozwolone było jednoczesne leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane zostały uznane za zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 10\%$. Obejmowały one: zakażenia (17 pacjentów [68%] w fazie indukcji remisji; 23 pacjentów [92%] w całym okresie badania), reakcje związane z wlewem (15 pacjentów [60%] w fazie indukcji remisji; 17 pacjentów [68%] w całym okresie badania) i nudności (4 pacjentów [16%] w fazie indukcji remisji; 5 pacjentów [20%] w całym okresie badania).

W całym okresie badania profil bezpieczeństwa rytuksymabu był spójny z jego profilem bezpieczeństwa w fazie indukcji remisji.

Profil bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u dzieci i młodzieży z GPA lub MPA był spójny pod względem typu, charakterystyki i nasilenia ze znanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych w zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych, w tym u dorosłych z GPA lub MPA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W badaniu GPA/MPA 1 (badanie indukcji remisji u dorosłych) reakcje związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) definiowano jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji, w której badano bezpieczeństwo w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Spośród 99 pacjentów, którym podawano rytuksymab u 12 (12%) z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem. Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. w skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia. Rytuksymab był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

W badaniu GPA/MPA 2 (leczenie podtrzymujące u dorosłych) u 7/57 (12%) pacjentów z grupy leczonej rytuksymabem wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem. Częstość występowania objawów IRR była największa podczas lub po pierwszym wlewie (9%) i zmniejszała się w kolejnych wlewach ($< 4\%$). Wszystkie objawy IRR miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a większość z nich była zgłaszana jako zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów pediatrycznych z GPA lub MPA zgłaszane reakcje związane z wlewem były obserwowane głównie podczas pierwszej infuzji (8 pacjentów [32%]), a

następnie zmniejszały się wraz z upływem czasu i liczbą infuzji rytuksymabu (20% podczas drugiej infuzji, 12% podczas trzeciej infuzji i 8% podczas czwartej infuzji). Najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem zgłaszanymi w fazie indukcji remisji były: ból głowy, wysypka, wodnisty wyciek z nosa i gorączka (po 8% na każdy objaw). Obserwowane objawy reakcji związanych z wlewem były podobne do objawów obserwowanych u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA leczonych rytuksymabem. Większość reakcji związanych z wlewem miała nasilenie stopnia 1. i stopnia 2., odnotowano dwie inne niż ciężkie reakcje związane z wlewem stopnia 3. i żadnych reakcji związanych z wlewem w 4. lub 5. stopniu nasilenia. U jednego pacjenta zgłoszono jedną ciężką reakcję związaną z wlewem stopnia 2. (uogólniony obrzęk, który ustąpił w wyniku leczenia) (patrz punkt 4.4).

Zakażenia

W badaniu GPA/MPA 1 całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95% CI 197-285) w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec i zakażenia układu moczowego. Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem w grupie otrzymującej rytuksymab było zapalenie płuc, występujące z częstością 4%.

W badaniu GPA/MPA 2, u 30/75 (53%) pacjentów z grupy otrzymującej rytuksymab wystąpiły zakażenia. Częstość występowania zakażeń o wszystkich stopniach nasilenia była podobna między grupami terapeutycznymi. Zakażenia miały nasilenie głównie łagodne do umiarkowanego. Do najczęstszych zakażeń w grupie leczonej rytuksymabem należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia układu moczowego oraz półpasiec. Częstość występowania poważnych zakażeń była podobna w obu grupach (około 12%). Najczęściej zgłaszanym poważnym zakażeniem w grupie otrzymującej rytuksymab było zapalenie oskrzeli w stopniu łagodnym lub umiarkowanym.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży z ciężką, aktywną GPA i MPA 91% zgłoszonych przypadków zakażeń nie miało ciężkiego stopnia, a 90% miało stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego.

W badaniu klinicznym u pacjentów pediatrycznych z GPA i MPA większość zgłaszanych zakażeń stanowiły zakażenia inne niż ciężkie, głównie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Najczęstszymi zakażeniami w całej fazie badania były: zakażenia górnych dróg oddechowych (48%), grypa (24%), zapalenie spojówek (20%), zapalenie nosogardzieli (20%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (16%), zapalenie zatok (16%), wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych (16%), zapalenie ucha (12%), zapalenie żołądka i jelit (12%), zapalenie gardła (12%), zakażenie układu moczowego (12%). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 7 pacjentów (28%) i obejmowały one: grypę [2 pacjentów (8%)] i zakażenia dolnych dróg oddechowych [2 pacjentów (8%)] jako zdarzenia zgłaszane najczęściej.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z GPA lub MPA leczonych rytuksymabem zgłaszano ciężkie zakażenia wirusowe.

Nowotwory złośliwe

W badaniu GPA/MPA 1 częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących rytuksymab w badaniu klinicznym dotyczącym GPA i MPA wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie zgłaszano występowania nowotworów złośliwych w okresie obserwacji wynoszącym do 54 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

W badaniu GPA/MPA 1 zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjentolat (95% CI 149-470) w pierwszorzędnym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjentolat (95% CI 3-15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4%) i migotanie przedsionków (3%) (patrz punkt 4.4).

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)/zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do objawów przedmiotowych i podmiotowych należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących rytuksymab po jego wprowadzeniu do obrotu.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z GPA i MPA otrzymujących rytuksymab obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy).

W badaniu GPA/MPA 1 po upływie 6 miesięcy w grupie otrzymującej rytuksymab odpowiednio u 27%, 58% i 51% pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25%, 50% i 46% w grupie otrzymującej cyklofosfamid. Odsetek wszystkich zakażeń i ciężkich zakażeń nie zwiększył się po wystąpieniu niskiego miana IgA, IgG lub IgM.

W badaniu GPA/MPA 2 nie obserwowano klinicznie znaczących różnic między dwiema grupami terapeutycznymi lub obniżenia całkowitego miana immunoglobulin, immunoglobuliny IgG, IgM lub IgA, przez cały czas trwania badania.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży w całym okresie badania 3/25 (12%) pacjentów zgłosiło zdarzenie hipogammaglobulinemii, u 18 pacjentów (72%) występowało długotrwałe (definiowane jako miano IgG poniżej dolnej granicy normy utrzymujące się przez co najmniej 4 miesiące) zmniejszenie miana IgG (przy czym z tej liczby u 15 pacjentów występowały także długotrwałe niskie miano IgM). Trzech pacjentów otrzymało leczenie immunoglobulinami w postaci dożylną (IV-Ig). W oparciu o ograniczone dane nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących tego, czy długotrwałe obniżenie miana IgG i IgM prowadziło do wzrostu ryzyka ciężkich zakażeń u pacjentów pediatrycznych. Nie są znane skutki długotrwałej deplecji limfocytów B u pacjentów pediatrycznych.

Neutropenia

W badaniu GPA/MPA 1 u 24% pacjentów w grupie otrzymującej rytuksymab (pojedynczy cykl) i 23% pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących rytuksymab.

W badaniu GPA/MPA 2 częstość występowania neutropenii o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 0% u pacjentów leczonych rytuksymabem w porównaniu z 5% u pacjentów leczonych azatiopryną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Doświadczenie z pęcherzycą zwykłą

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w badaniu PV 1 (badanie ML22196) i badaniu PV 2 (badanie WA29330)

Profil bezpieczeństwa rytuksymabu w skojarzeniu z krótkotrwałym stosowaniem glikokortykoidów w małych dawkach w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą był badany w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną, z udziałem pacjentów z pęcherzycą zwykłą, do którego włączono 38 pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) losowo przydzielonych do grupy otrzymującej rytuksymab (badanie PV 1). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rytuksymab otrzymywali początkowo dawkę dożylną 1000 mg w dniu 1. badania i drugą dawkę dożylną 1000 mg w dniu 15. Dożylne dawki podtrzymujące w wysokości 500 mg były podawane w miesiącach 12. i 18. Pacjenci mogli otrzymywać dożylnie 1000 mg w momencie nawrotu choroby (patrz punkt 5.1).

W badaniu PV 2, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie maskowanym, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowym badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w porównaniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) u pacjentów z PV o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wymagających doustnych kortykosteroidów, 67 pacjentów z PV było leczonych rytuksymabem (pierwszą inicjującą dawkę dożylną 1000 mg w dniu 1. badania i drugą dawkę dożylną 1000 mg w dniu 15., powtórzonych w tygodniu 24. i 26.) przez okres do 52 tygodni (patrz punkt 5.1).

Profil bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu PV był spójny z ustalonym profilem bezpieczeństwa w innych zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych w badaniach PV 1 i 2

Działania niepożądane z badań PV 1 i 2 przedstawiono w Tabeli 7. W badaniu PV 1 były to zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ wśród pacjentów z PV leczonych rytuksymabem, z bezwzględną różnicą w częstości występowania wynoszącą $\geq 2\%$ pomiędzy grupą leczoną rytuksymabem a grupą otrzymującą prednizon w standardowych dawkach do miesiąca 24. Żaden z pacjentów nie został wycofany z badania z powodu działań niepożądanych w badaniu PV 1. W badaniu PV 2 były to zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących rytuksymab, które oceniono jako powiązane.

Tabela 7 Działania niepożądane u pacjentów z pęcherzycą zwykłą leczonych rytuksymabem występujące w badaniu PV 1 (do miesiąca 24.) oraz badaniu PV 2 (do tygodnia 52.) lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie wirusem opryszczki Półpasiec Opryszczka jamy ustnej Zapalenie spojówek Zapalenie nosogardzieli Kandydoza jamy ustnej Zakażenie układu moczowego	Ciężkie zakażenie wirusowe ^{1 i 2} Enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ¹
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Brodawczak skóry	
Zaburzenia psychiczne	Przewlekłe zaburzenie depresyjne	Depresja wielka Drażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	
Zaburzenia serca		Tachykardia	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból w górnej części brzucha	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Świąd Pokrzywka Zaburzenia skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy Ból stawów Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia Osłabienie Gorączka	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ³		
¹ Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu. ² Patrz poniżej punkt Zakażenia. ³ Reakcje związane z wlewem w badaniu PV 1 obejmowały objawy zgłaszane na następnej wizycie wyznaczonej po każdym wlewie oraz zdarzenia niepożądane występujące w dniu lub jeden dzień po infuzji. Najczęstsze objawy reakcji związanych z wlewem/preferowane określenia dla badania PV 1 obejmowały bóle głowy, dreszcze, wysokie ciśnienie krwi, nudności, osłabienie i ból. Najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem/ preferowane określenia dla badania PV 2 były duszność, rumień, nadmierna potliwość, zaczerwienienie/ uderzenia gorąca, niedociśnienie/ niskie ciśnienie krwi i wysypka/ świąd.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W badaniu PV 1 reakcje związane z wlewem występowały często (58%). Prawie wszystkie reakcje związane z wlewem miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem wyniósł 29% (11 pacjentów), 40% (15 pacjentów), 13% (5 pacjentów) i 10% (4 pacjentów) odpowiednio po otrzymaniu pierwszej, drugiej, trzeciej i czwartej infuzji. Żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu reakcji związanych z wlewem. Objawy reakcji związanych z wlewem były podobne pod względem rodzaju i nasilenia do reakcji obserwowanych u pacjentów z RZS i GPA/MPA.

W badaniu PV 2 reakcje związane z wlewem (IRR) wystąpiły głównie podczas pierwszej infuzji a ich częstość zmniejszała się podczas kolejnych infuzji: 17,9%, 4,5%, 3% i 3% pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem odpowiednio podczas pierwszej, drugiej, trzeciej i czwartej infuzji. U 11/15 pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna IRR, były to IRR stopnia 1. lub 2. U 4/15 pacjentów zostały zgłoszone IRR stopnia ≥ 3 , które doprowadziły do przerwania leczenia rytuksymabem; u trzech z czterech pacjentów wystąpiły ciężkie (zagrożające życiu) IRR. Ciężkie IRR wystąpiły podczas pierwszego (2 pacjentów) lub drugiego (1 pacjent) wlewu i ustąpiły po leczeniu objawowym.

Zakażenia

W badaniu PV 1 u 14 pacjentów (37%) z grupy otrzymującej rytuksymab wystąpiły zakażenia związane z leczeniem w porównaniu z 15 pacjentami (42%) w grupie otrzymującej prednizon w standardowej dawce. Najczęstszymi zakażeniami w grupie otrzymującej rytuksymab były: opryszczka zwykła i półpasiec, zapalenie oskrzeli, zakażenie układu moczowego, zakażenie grzybicze i zapalenie spojówek. U trzech pacjentów (8%) z grupy otrzymującej rytuksymab wystąpiło łącznie 5 poważnych zakażeń (zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, zakrzepica zakaźna, zapalenie krążka międzykręgowego, zakażenie płuc, posocznica paciorkowcowa), a w grupie leczonej standardowymi dawkami prednizonu poważne zakażenie (zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*) wystąpiło u 1 pacjenta (3%).

W badaniu PV 2 u 42 pacjentów (62,7%) z grupy otrzymującej rytuksymab wystąpiły zakażenia. Najczęstszymi zakażeniami w grupie otrzymującej rytuksymab były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, kandydoza jamy ustnej i zakażenie dróg moczowych. Sześciu pacjentów (9%) otrzymujących rytuksymab doświadczyło ciężkich infekcji.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z pęcherzycą zwykłą leczonych rytuksymabem zgłaszano ciężkie zakażenia wirusowe.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W badaniu PV 2 w grupie otrzymującej rytuksymab bardzo często obserwowano po infuzji przemijające zmniejszenie liczby limfocytów, spowodowane zmniejszeniem populacji obwodowych komórek T, a także przemijające obniżenie poziomu fosforu. Uznano je za wywołane przez dożylną infuzję premedykacyjną metyloprednizolonu.

W badaniu PV 2 często obserwowano niskie miano IgG i bardzo często obserwowano niskie miano IgM; jednak nie było dowodów na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń po pojawieniu się niskiego miana IgG lub IgM.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące stosowania wyższych niż zatwierdzone dawek rytuksymabu do stosowania dożylnego pochodzą z badań klinicznych. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką rytuksymabu jest 5000 mg (2250 mg/m²). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania rytuksymabu. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FA01

Ruxience jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki rytuksymabu. U pacjentów leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych pacjentów może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji rytuksymabu w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy rytuksymab jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu. U pacjentów z GPA lub MPA obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do <10 komórek/ μ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/ m^2 i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B >10 komórek/ μ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

Doświadczenie kliniczne u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Monoterapia

Leczenie początkowe, 4 dawki podawane w odstępach tygodniowych

W badaniu głównym 166 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/ m^2 pc. w infuzji, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania klinicznego (ITT) wynosił 48% (CI_{95%} 41%-56%), w tym 6% odpowiedzi całkowitych (CR) i 42% odpowiedzi częściowych (PR). Prognozowana mediana czasu do progresji (TTP) u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynosiła 13,0 miesięcy. W analizie podgrup, ORR był wyższy w grupie pacjentów z chłoniakiem podtypu B, C i D według klasyfikacji IWF, w porównaniu do pacjentów z chłoniakami podtypu A (58% w porównaniu do 12%), wyższy u pacjentów, u których wymiar największej zmiany wynosił <5 cm, w porównaniu do pacjentów ze zmianami o wymiarze >7 cm (53% w porównaniu do 38%), jak również wyższy u pacjentów wykazujących wrażliwość na chemioterapię po wystąpieniu nawrotu, w porównaniu do pacjentów wykazujących oporność na chemioterapię (definiowaną jako czas trwania odpowiedzi <3 miesięcy) po wystąpieniu nawrotu (50% w porównaniu do 22%). W grupie pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (ABMT) ORR wyniósł 78%

w porównaniu do 43% u pacjentów, którzy nie zostali poddani ABMT. Cechy takie jak wiek, płeć, stopień złośliwości chłoniaka, rozpoznanie wstępne, obecność lub brak dużej masy guza, prawidłowa lub podwyższona aktywność LDH, obecność ognisk pozawęzłowych nie miały znaczącego statystycznie wpływu (nieparametryczny test Fishera) na odpowiedź na leczenie rytuksymabem. Statystycznie znaczącą korelację zaobserwowano pomiędzy odsetkiem odpowiedzi, a zajęciem szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 40% pacjentów z zajęciem szpiku kostnego w porównaniu do 59% pacjentów, u których szpik kostny nie był zajęty ($p = 0,0186$). Obserwacja ta nie została jednak poparta przez krokową analizę logistyczną regresji, w której następujące czynniki zostały zidentyfikowane jako czynniki prognostyczne: typ histologiczny, ekspresja bcl-2 w badaniu wyjściowym, oporność na stosowaną ostatnio chemioterapię oraz duża masa guza.

Leczenie początkowe, 8 dawek podawanych w odstępach tygodniowych

W wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu 37 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chłoniakiem grudkowym otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 8 tygodni. Całkowity odsetek odpowiedzi ORR wynosił 57% (przedział ufności (CI) 95%; 41-73%; CR 14%, PR 43%) z prognozowaną medianą czasu do progresji u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 19,4 miesiąca (zakres 5,3 do 38,9 miesięcy).

Leczenie początkowe, pacjenci z dużą masą guza, 4 dawki podawane co tydzień

W danych zbiorczych z trzech badań, 39 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym, z obecnością dużej masy guza (pojedyncza zmiana o wymiarze $\geq 10 \text{ cm}$), otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. ORR wynosił 36% (CI95% 21%-51%, CR 3%, PR 33%) z medianą czasu do progresji (TTP) u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 9,6 miesiąca (zakres 4,5 do 26,8 miesięcy).

Ponowne leczenie, 4 dawki podawane co tydzień

W wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu u 58 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano obiektywną odpowiedź kliniczną na uprzednie leczenie rytuksymabem, zastosowano ponownie rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Trzech z tych pacjentów było dwukrotnie leczonych rytuksymabem przed włączeniem do badania, w trakcie badania zastosowano u nich lek po raz trzeci. U dwóch pacjentów zastosowano ponowne leczenie dwukrotnie w trakcie badania. Na 60 ponownych zastosowań leku w tym badaniu uzyskano ORR wynoszący 38% (CI95% 26%-51%, 10% CR, 28% PR) z prognozowaną medianą czasu do progresji (TTP) u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 17,8 miesiąca (zakres 5,4-26,6 miesiąca). Porównanie z TTP uzyskanym po uprzednim leczeniu rytuksymabem (12,4 miesiąca) wypadło korzystnie.

Leczenie pierwszorazowe w skojarzeniu z chemioterapią

W otwartym randomizowanym badaniu klinicznym, 322 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii CVP (cyklofosfamid 750 mg/m^2 , winkrystyna $1,4 \text{ mg/m}^2$, maksymalnie do 2 mg w 1 dniu cyklu oraz prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ w dniach 1-5 cyklu), podawanej co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub do grupy otrzymującej rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CVP (R-CVP). Rytuksymab podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia. U 321 pacjentów (162 pacjentów otrzymujących R-CVP, 159 pacjentów otrzymujących CVP) przeprowadzono leczenie i poddano ich analizie skuteczności. Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 53 miesiące. Wykazano znaczącą korzyść z zastosowania schematu R-CVP w porównaniu do schematu CVP pod względem pierwszoplanowego celu badania, czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (27 miesięcy w porównaniu do 6,6 miesięcy, $p < 0,0001$, test log-rank). Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (remisję całkowitą - CR, remisję całkowitą niepotwierdzoną - CRu, remisję częściową - PR) był znacząco wyższy ($p < 0,0001$, test Chi-Square) w grupie pacjentów leczonych wg schematu R-CVP (80,9%) w porównaniu do pacjentów leczonych wg schematu CVP (57,2%). Zastosowanie leczenia według schematu R-CVP znacząco

wydłużało czas do progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu CVP, odpowiednio 33,6 miesięcy do 14,7 miesięcy ($p < 0,0001$, test log-rank). Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie pacjentów otrzymujących R-CVP wynosiła 37,7 miesiąca, a w grupie leczonej wg schematu CVP 13,5 miesiąca ($p < 0,0001$, test log-rank).

Różnica pomiędzy leczonymi grupami pod względem przeżycia całkowitego stanowiła różnicę istotną klinicznie ($p = 0,029$, test log-rank stratyfikowany przez ośrodek): odsetek przeżycia w 53 miesiącu wynosił 80,9% dla pacjentów w grupie R-CVP w porównaniu z 71,1% dla pacjentów z grupy CVP.

Wyniki trzech innych randomizowanych badań z użyciem rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią inną niż schemat CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) wykazały istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie i czasowo-zależnych parametrów, takich jak przeżycie całkowite. Kluczowe wyniki uzyskane we wszystkich czterech badaniach podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8 Podsumowanie kluczowych wyników czterech randomizowanych badań fazy III wykazujących korzyści wynikające z dołączenia rytuksymabu do różnych schematów chemioterapii u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

Badanie	Leczenie, N	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, miesiące	Odsetek OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 miesiące 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 lat Nie osiągnięta $p < 0,001$	18 miesięcy 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28,8 Nie osiągnięta $p < 0,0001$	48 miesięcy 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-INF, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 Nie osiągnięta $p < 0,0001$	42 miesiące 84 91 $p = 0,029$

EFS - czas wolny od zdarzeń

TTP – czas do progresji choroby lub zgonu

PFS – czas wolny od progresji

TTF – czas do niepowodzenia leczenia

Odsetek OS – odsetek przeżycia w czasie analizy

Leczenie podtrzymujące

Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

W prospektywnym, otwartym, międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy 1193 wcześniej nieleczonych pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami grudkowymi w zaawansowanym stadium poddano leczeniu indukcyjnemu z zastosowaniem schematu R-CHOP ($n = 881$), R-CVP ($n = 268$) lub R-FCM ($n = 44$), w zależności od wyboru badacza. W sumie 1078 pacjentów zareagowało na leczenie indukcyjne, z których 1018 poddano randomizacji w badaniu do leczenia podtrzymującego rytuksymabem ($n = 505$) lub obserwacji ($n = 513$). Rozkład wyjściowych parametrów dotyczących pacjentów oraz zaawansowania choroby był równomierny w obu leczonych grupach. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem składało się z pojedynczego wlewu rytuksymabu w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanego co 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Analizę pierwotną zgodnie z wcześniejszymi założeniami przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy dla pacjentów randomizowanych, leczenie podtrzymujące z

zastosowaniem rytuksymabu zakończyło się klinicznie istotną i statystycznie znamiennej poprawą w pierwszorzędownym punkcie końcowym, ocenianą przez badacza w czasie wolnym od progresji choroby (ang. PFS, progression-free survival), w porównaniu z zaobserwowanym stanem nieleczonych wcześniej chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (Tabela 9).

Wyniki uzyskane w analizie pierwotnej wykazały istotną korzyść z leczenia podtrzymującego z zastosowaniem rytuksymabu również dla drugorzędowych punktów końcowych, w okresie bez nawrotów choroby (ang. EFS, event-free survival), do kolejnej terapii przeciwlchoniakowej (ang. TNLT, time to next anti-lymphoma treatment) i chemioterapii (ang. TNCT, time to next chemotherapy) oraz dla wskaźnika ogólnej odpowiedzi (ang. ORR, overall response rate) (Tabela 9).

Dane pochodzące z przedłużonego okresu obserwacji pacjentów pozostających w badaniu (mediana czasu obserwacji: 9 lat) potwierdziły długotrwałą korzyść z leczenia podtrzymującego rytuksymabem w odniesieniu do PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tabela 9).

Tabela 9 Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego rytuksymabem w porównaniu z obserwacjami w analizie pierwotnej zdefiniowanej w protokole badania i po okresie obserwacji o medianie 9 lat (analiza końcowa)

	Analiza pierwotna (mediana czasu obserwacji: 25 miesięcy)		Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 9,0 lat)	
	Obserwacja N=513	Rytuksymab N=505	Obserwacja N=513	Rytuksymab N=505
Pierwszorzędowne punkty końcowe dotyczące skuteczności				
Przeżycie bez progresji (mediana)	NR	NR	4,06 roku	10,49 roku
wartość p z logarytmicznego testu rang	<0,0001		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
redukcja ryzyka	50%		39%	
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności				
Przeżycie całkowite (mediana)	NR	NR	NR	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,7246		0,7948	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
redukcja ryzyka	11%		-6%	
Przeżycie wolne od zdarzeń (mediana)	38 miesięcy	NR	4,04 roku	9,25 roku
wartość p z logarytmicznego testu rang	<0,0001		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
redukcja ryzyka	46%		36%	
TNLT (mediana)	NR	NR	6,11 roku	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,0003		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
redukcja ryzyka	39%		34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9,32 roku	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,0011		0,0004	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
redukcja ryzyka	40%		39%	
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi *	55%	74%	61%	79%
wartość p z testu chi-kwadrat	<0,0001		<0,0001	
iloraz szans (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Odsetek odpowiedzi CR/Cru (ang. Complete response rate)*	48%	67%	53%	67%
wartość p z testu chi-kwadrat	<0,0001		<0,0001	
iloraz szans (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* na koniec leczenia podtrzymującego/obserwacji; wyniki analizy końcowej na podstawie czasu obserwacji o medianie 73 miesięcy.

NR: nieosiągnięty w czasie trwania badania klinicznego, TNCT: (ang. time to next chemotherapy treatment) okres do kolejnej chemioterapii; TNL: (ang. time to next anti lymphoma treatment) okres do kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem rytuksymabu dostarcza jednoznacznej korzyści we wszystkich wcześniej wyznaczonych, badanych podgrupach: podział ze względu na płeć (mężczyzna, kobieta), wiek (< 60 lat, ≥ 60 lat), skalę FLIPI (≤1, 2 lub ≥3), schemat leczenia indukcyjnego (R-CHOP, R-CVP lub R-FCM) i niezależnie od siły odpowiedzi na leczenie indukcyjne (CR, CRu lub PR). Analizy korzyści z leczenia podtrzymującego wykazały słabiej wyrażone działanie u osób w podeszłym wieku (>70 roku życia), jednakże wielkość prób była mała.

Chorzy na nieziarninacze chłoniaki grudek w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

W prospektywnym otwartym międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy w pierwszym etapie randomizowano 465 chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarninacze chłoniaki grudek do leczenia indukcyjnego z zastosowaniem albo schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; n = 231) albo rytuksymab plus CHOP (R-CHOP, n = 234). Rozkład wyjściowych parametrów dotyczących pacjentów oraz zaawansowania choroby był równomierny w obu leczonych grupach. Łącznie 334 pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję po leczeniu indukcyjnym, poddano randomizacji w drugim etapie badania do leczenia podtrzymującego rytuksymabem (n = 167) albo obserwacji (n = 167). Leczenie podtrzymujące rytuksymabem składało się z pojedynczego wlewu rytuksymabu w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanego co 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Końcowa analiza skuteczności objęła wszystkich pacjentów randomizowanych w obu etapach badania. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 31 miesięcy dla pacjentów randomizowanych do fazy leczenia indukcyjnego, zastosowanie schematu R-CHOP spowodowało znamienne poprawę wyników u chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarninacze chłoniaki grudek, w porównaniu do leczenia wg schematu CHOP (patrz Tabela 10).

Tabela 10 Faza leczenia indukcyjnego: przegląd wyników dotyczących skuteczności schematu CHOP w porównaniu do R-CHOP (mediana czasu obserwacji 31 miesiące)

	CHOP	R-CHOP	wartość p	redukcja ryzyka ¹⁾
Pierwszorzędowe parametry skuteczności				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	na
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	na
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	na

¹⁾ Szacowanie na podstawie ilorazów ryzyka

²⁾ Ostatnia oceniona odpowiedź ze strony nowotworu według oceny badacza. „Pierwotny” test statystyczny dla „odpowiedzi” był testem tendencji CR w porównaniu do PR w porównaniu do braku odpowiedzi (p < 0,0001). Skróty: na (ang. not available), niedostępny; ORR (ang. overall response rate): całkowity odsetek odpowiedzi; CR (ang. complete response): odpowiedź całkowita; PR (ang. partial response): odpowiedź częściowa

Mediana czasu obserwacji u pacjentów randomizowanych do fazy leczenia podtrzymującego badania wynosiła 28 miesięcy od randomizacji do leczenia podtrzymującego. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem doprowadziło do uzyskania istotnej klinicznie i znamiennej statystycznie poprawy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, PFS (czas od randomizacji do leczenia podtrzymującego do nawrotu, progresji choroby lub zgonu), w porównaniu do obserwacji (p < 0,0001 test log-rank). Mediana PFS wynosiła 42,2 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem w porównaniu do 14,3 miesiąca w grupie poddawanej obserwacji. Stosując analizę regresji Cox’a oceniono, że ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu zostało zmniejszone o 61% w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem w porównaniu do grupy poddawanej obserwacji (95% CI; 45%-72%). Szacowanie wg. Kaplana-Meiera dla odsetka pacjentów wolnych od progresji po 12 miesiącach wynosiło 78% w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem w porównaniu do 57% w grupie poddawanej obserwacji. W analizie dotyczącej czasu przeżycia potwierdzono znamienne korzyść z leczenia podtrzymującego rytuksymabem w porównaniu

do obserwacji ($p = 0,0039$ test log-rank). Zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem pozwoliło na zmniejszenie ryzyka zgonu o 56% (95% CI; 22%-75%).

Tabela 11 Faza leczenia podtrzymującego: przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego rytuksymabem w porównaniu do obserwacji (mediana czasu obserwacji 28 miesięcy)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	Obserwacja (N = 167)	Rytuksymab (N = 167)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0039	56%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Czas wolny od choroby ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analizy podgrup 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 (ang. not reached): nieosiągnięty; ^a: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Korzyść z leczenia podtrzymującego rytuksymabem została potwierdzona we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów, bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia indukcyjnego (CHOP albo R-CHOP), lub jakość odpowiedzi na leczenie indukcyjne (CR lub PR) (Tabela 11). Leczenie podtrzymujące rytuksymabem spowodowało znamienne wydłużenie mediany PFS u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wg schematu CHOP (mediana PFS 37,5 miesiące w porównaniu do 11,6 miesiąca; $p < 0,0001$), jak również u tych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wg schematu R-CHOP (mediana PFS 51,9 miesiąca w porównaniu do 22,1 miesiąca; $p=0,0071$). Chociaż podgrupy pacjentów były małe, zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem pozwoliło na uzyskanie znamiennej korzyści pod względem przeżycia całkowitego, zarówno u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu CHOP, jak i u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu R-CHOP, aczkolwiek wymagany jest dłuższy okres obserwacji w celu potwierdzenia tej obserwacji.

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B u dorosłych

W randomizowanym, otwartym badaniu, u 399 wcześniej nieleczonych pacjentów w podeszłym wieku (w wieku od 60 do 80 lat) z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, zastosowano standardową chemioterapię wg schematu CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m² pc./dobę w dniach 1.-5. cyklu) co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w skojarzeniu z CHOP (R-CHOP). Rytuksymab podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.

Końcowa analiza skuteczności leczenia obejmowała wszystkich włączonych do badania pacjentów (197 pacjentów otrzymujących CHOP, 202 otrzymujących R-CHOP), a mediana czasu obserwacji wynosiła 31 miesięcy. Obie badane grupy były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych cech oraz stopnia zaawansowania choroby. W końcowej analizie potwierdzono, że zastosowanie schematu R-CHOP było związane z istotnym klinicznie i znamionym statystycznie wydłużeniem

czasu przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (pierwszorzędowy parametr skuteczności; za zdarzenie uznawano zgon, nawrót lub progresję chłoniaka, lub konieczność zastosowania nowego sposobu leczenia przeciwnowotworowego) ($p = 0,0001$). Szacunkowa analiza Kaplana-Meier'a mediany przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 35 miesięcy w ramieniu R-CHOP w porównaniu do 13 miesięcy w grupie pacjentów poddawanych chemioterapii wg programu CHOP, co odpowiada redukcji ryzyka o 41%. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 68,2% w grupie pacjentów otrzymujących R-CHOP w porównaniu do 57,4% w grupie pacjentów leczonych CHOP. W kolejnej analizie czasu przeżycia całkowitego, przeprowadzonej po czasie obserwacji trwającym 60 miesięcy, potwierdzono korzyść z zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP ($p=0,0071$), wyrażoną jako redukcja ryzyka o 32%.

W analizie wszystkich drugorzędowych parametrów (odsetek odpowiedzi, czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia wolny od choroby, czas trwania odpowiedzi) weryfikowano skuteczność leczenia po zastosowaniu schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP. Odsetek całkowitych odpowiedzi po 8 cyklu wynosił 76,2% w grupie pacjentów leczonych wg R-CHOP i 62,4% w grupie pacjentów otrzymujących CHOP ($p=0,0028$). Ryzyko progresji choroby zostało zmniejszone o 46%, a ryzyko nawrotu o 51%. We wszystkich podgrupach pacjentów (płeć, wiek, IPI uwzględniający wiek, stopień zaawansowania choroby wg Ann Arbor, ECOG, beta2 mikroglobulina, LDH, albuminy, objawy ogólne B, duża masa nowotworu, obecność ognisk pozawęzłowych, zajęcie szpiku kostnego), stosunki ryzyka przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego (R-CHOP w porównaniu z CHOP) były niższe niż, odpowiednio, 0,83 i 0,95. Zastosowanie schematu R-CHOP związane było z poprawą wyników leczenia, zarówno dla pacjentów z grupy wysokiego, jak i niskiego ryzyka wg IPI uwzględniającego wiek.

Wyniki badań laboratoryjnych

Wśród 67 pacjentów poddanych badaniom na obecność ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA), nie obserwowano wyników dodatnich. Wśród 356 pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ADA), wynik dodatni stwierdzono u 1,1% (4 pacjentów).

Przewlekła białaczka limfocytowa

W dwóch otwartych randomizowanych badaniach 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL i 552 chorych na PBL opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii FC (fludarabina 25 mg/m², cyklofosamid 250 mg/m², w dniach 1-3) podawanej co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli lub do grupy otrzymującej rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FC (R-FC). Rytuksymab podawany był w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii a następnie w dawce 500 mg/m² w 1. dniu każdego następnego cyklu terapii. Pacjenci nie byli zakwalifikowani do badania dotyczącego PBL u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, jeśli wcześniej byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi lub jeśli wystąpiła u nich oporność (zdefiniowana jako brak uzyskania częściowej remisji po upływie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakiegokolwiek analog nukleozydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 12a i Tabela 12b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 13).

W badaniu z udziałem pacjentów w pierwszej linii leczenia (albo wcześniej nieleczonych), po medianie czasu obserwacji wynoszącej 48,1 miesiąca, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 55 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 33 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p < 0,0001$, log-rank test). W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC nad chemioterapią samym FC ($p=0,0319$, log-rank test) (Tabela 12a). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach (tj. stadium Bineta A-C) (Tabela 12b).

Tabela 12a Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu rytuksymab plus
FC wobec schematu FC - mediana czasu obserwacji 48,1 miesiący

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0319	27%
Czas przeżycia wolny od objawów	31,3	51,8	<0,0001	44%
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Czas wolny od choroby**(DFS)	48,9	60,3	0,0520	31%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	47,2	69,7	<0,0001	42%

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared.

NR: (ang. not reached): nie osiągnięty; n.a.: (ang. not applicable): nie dotyczy

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

***: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Tabela 12b Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji wg stadiów Bineta (populacja ITT) – mediana czasu obserwacji – 48,1 miesiąca

Przeżycie wolne od progresji	Liczba pacjentów		Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p (test Walda, bez korekty)
	FC	R-FC		
Stadium Bineta A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium Bineta B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Stadium Bineta C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Przedział ufności

W badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 30,6 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 20,6 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach. W analizie czasu przeżycia całkowitego stwierdzono nieznaczne, ale nieistotne statystycznie, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC w porównaniu do schematu FC.

Tabela 13 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytowa opornych na leczenie lub z nawrotem choroby - przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu rytuksymab plus FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 25,3 miesiąca)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Czas przeżycia całkowitego	51,9	NR	0,2874	17%
Czas przeżycia wolny od objawów	19,3	28,7	0,0002	36%
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	27,6	39,6	0,0252	31%
Czas wolny od choroby**(DFS)	42,2	39,6	0,8842	-6%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	34,2	NR	0,0024	35%

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared.

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

NR: (ang. not reached): nie osiągnięty;

n.a.: (ang. not applicable): nie dotyczy;

**.: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Wyniki innych badań z zastosowaniem rytuksymabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (włączając CHOP, FCM, PC, PCM, bandamustynę i kladrybinę) w terapii pacjentów z rozpoznaniem PBL wcześniej nieleczonych i u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazały również wysoki odsetek odpowiedzi całkowitej oraz obiecujący odsetek PFS, aczkolwiek z nieznacznym zwiększeniem toksyczności terapii (zwłaszcza mielotoksyczności). Badania te potwierdzają słuszność stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane dotyczące w przybliżeniu 180 pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem wskazują na uzyskanie klinicznej korzyści (włączając CR) i potwierdzają możliwość ponownego zastosowania rytuksymabu.

Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych z wcześniej nieleczonym DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 w stadium zaawansowanym oceniano zastosowanie chemioterapii według protokołu Lymphome Malin B (LMB) (kortykosteroidy, winkrystyna, cyklofosfamid, wysokie dawki metotreksatu, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd z podawanymi dokałowo trzema lekami [metotreksat/cytarabina/kortykosteroid]) w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. Zaawansowane stadium definiuje się jako stadium III z podwyższonym poziomem LDH („wysokim B”), [LDH > dwukrotne przekroczenie oficjalnej górnej granicy normy u dorosłych pacjentów (> Nx2)] lub stadium IV dowolnej choroby albo obecność BAL. Pacjenci pediatryczni zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię według protokołu LMB lub sześć wlewów dożylnych rytuksymabu w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w skojarzeniu z chemioterapią według protokołu LMB (dwa podczas każdego z dwóch kursów indukcyjnych i po jednym podczas każdego z dwóch kursów konsolidacyjnych) według protokołu LMB. Do analizy skuteczności zrandomizowano ogółem 328 pacjentów, z których jeden pacjent poniżej 3 roku życia otrzymał rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią według protokołu LMB.

Pacjenci zrandomizowani byli do dwóch ramion: otrzymującego LMB (chemioterapia według protokołu LMB) oraz R-LMB (chemioterapia według protokołu LMB w skojarzeniu z

rytuksymabem). Ramiona badania były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyki początkowej pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 7 i 8 lat odpowiednio w ramieniu LMB i R-LMB. Około połowy pacjentów w Grupie B (50,6% w ramieniu LMB oraz 49,4% w ramieniu R-LMB), 39,6% w Grupie C1 z obu badanych ramion, zaś 9,8% i 11,0% pacjentów zaliczono do Grupy C3 odpowiednio z ramion leczonych według protokołów LMB i R-LMB. Na podstawie stadiów zaawansowania według Murphy'ego u pacjentów zdiagnozowano chłoniaka Burkitta (BL) w stadium III (45,7% w ramieniu LMB oraz 43,3% w ramieniu R-LMB) lub na BAL bez zajęcia OUN (21,3% w ramieniu LMB i 24,4% w ramieniu R-LMB). U mniej niż połowy pacjentów (45,1% w obu badanych ramionach) doszło do zajęcia szpiku kostnego, a u większości pacjentów (72,6% w ramieniu LMB i 73,2% w ramieniu R-LMB) nie stwierdzono zajęcia OUN. Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas wolny od zdarzeń (EFS, event-free survival), przy czym zdarzenie definiowano jako wystąpienie progresji choroby, nawrotu, drugiego nowotworu, zgonu z dowolnej przyczyny lub braku odpowiedzi stwierdzonego poprzez wykrycie żywych komórek w pozostałościach komórkowych po drugim kursie CYVE, zależnie od tego, które z tych zdarzeń nastąpi pierwsze. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS, overall survival) i całkowita remisja (CR, complete remission).

W zaplanowanej wcześniej analizie częściowej po medianie okresu obserwacji około 1 roku zaobserwowano istotną klinicznie poprawę pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego EFS na poziomie szacowanym po 1 roku wynoszącym 94,2% (95% CI, 88,5%–97,2%) w ramieniu R-LMB w porównaniu do 81,5% (95% CI, 73,0%–87,8%) w ramieniu LMB, przy skorygowanym współczynniku ryzyka Coxa wynoszącym 0,33 (95% CI, 0,14–0,79). Po otrzymaniu od niezależnej komisji monitorowania danych zalecenia opartego na tym wyniku randomizacja została wstrzymana, a pacjentom z grupy leczonej według schematu LMB pozwolono na przejście do grupy otrzymującej rytuksymab.

Pierwszorzędowne analizy skuteczności przeprowadzono dla 328 zrandomizowanych pacjentów, dla których mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 lat. Wyniki opisano w tabeli 14.

Tabela 14 Przegląd pierwszorzędownych wyników skuteczności (populacja ITT)

Analiza	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 zdarzeń	10 zdarzeń
	Wartość p w jednostronnym teście log-rank 0,0006	
	Skorygowany HR Coxa 0,32 (90% CI: 0,17, 0,58)	
3-letnie EFS	82,3% (95% CI: 75,7%, 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%, 96,7%)
OS	20 zgonów	8 zgonów
	Wartość p w jednostronnym teście log-rank 0,0061	
	Skorygowany HR w modelu Coxa 0,36 (95% CI: 0,16, 0,81)	
3-letnie OS	87,3% (95% CI: 81,2%, 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%, 97,5%)
CR	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Skróty: EFS (ang. event free survival) = czas wolny od zdarzeń; OS (ang. overall survival) = przeżycie całkowite; CR (ang. complete remission) = całkowita remisja

Pierwszorzędowna analiza skuteczności wykazała korzyść pod względem EFS, wynikającą z dodania rytuksymabu do chemioterapii według protokołu LMB, w porównaniu do samej chemioterapii LMB, ze współczynnikiem ryzyka EFS 0,32 (90% CI 0,17–0,58) przy zastosowaniu analizy regresji Coxa skorygowanej o grupę krajową, histologię i grupę terapeutyczną. Podczas gdy między dwoma badanymi grupami nie obserwowano dużych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano

całkowitą remisję, przewagę dodania rytuksymabu do chemioterapii według protokołu LMB wykazano także w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego – całkowitego przeżycia (OS), w którym wskaźnik ryzyka OS wyniósł 0,36 (95% CI, 0,16–0,81).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z rytuksymabem we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nieziarniniaczymi chłoniakami grudkowymi i przewlekłą białaczką limfocytową, a także w populacji pediatrycznej od urodzenia do wieku < 6 miesięcy w przypadku chłoniaków rozlanych z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

Doświadczenie kliniczne u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w celu złagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF wykazano w głównym, randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym, badaniu wielośrodkowym (badanie 1).

W badaniu 1 oceniano 517 pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na podanie jednego lub więcej inhibitorów TNF lub u których stwierdzono brak tolerancji na tego typu leczenie. Zakwalifikowani do badań pacjenci mieli aktywne reumatoidalne zapalenie stawów, rozpoznane zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR). Rytuksymab był podawany w dwóch wlewach dożylnych w odstępie 15 dni. Pacjenci otrzymali we wlewie dożylnym 2 x 1000 mg rytuksymabu lub placebo w skojarzeniu z MTX. Po pierwszym wlewie wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie prednizon w dawce 60 mg w dniach 2 do 7 oraz w dawce 30 mg w dniach 8 do 14. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Po okresie 24 tygodni pacjenci zostali poddani dalszej obserwacji w zakresie długoterminowych punktów końcowych, włączając w to ocenę radiologiczną po 56 i po 104 tygodniach. W tym okresie czasu 81% pacjentów, z grupy otrzymującej pierwotnie placebo, otrzymywało rytuksymab pomiędzy 24 a 56 tygodniem, zgodnie z protokołem przedłużającym obserwację na zasadzie badania otwartego.

Badania u pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych rytuksymabem (pacjenci wcześniej nieleczeni metotreksatem i pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat, lecz jeszcze nieleczeni inhibitorami TNF) spełniły swoje pierwszorzędowe punkty końcowe. U tych pacjentów rytuksymab nie jest wskazany, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego leczenia rytuksymabem są niewystarczające, zwłaszcza te dotyczące ryzyka powstania nowotworów i PML.

Wyniki pod względem wpływu leku na aktywność choroby

Stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z metotreksatem prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, u których udało się uzyskać poprawę o co najmniej 20% punktacji wg klasyfikacji ACR w porównaniu do pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 15). We wszystkich badaniach korzyść z leczenia była podobna u wszystkich pacjentów, niezależnie od ich wieku, płci, powierzchni ciała, rasy, liczby wcześniejszych cykli leczenia lub stanu choroby.

Stwierdzono również istotną klinicznie i statystycznie poprawę wszystkich pojedynczych komponentów oceny odpowiedzi wg kryteriów ACR (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólna ocena przez pacjenta i lekarza, punktacja oceny niepełnosprawności (HAQ), ocena bólu i stężenie CRP (mg/dl) (ang. C-Reactive Proteins).

Tabela 15 Odpowiedź kliniczna w ocenie punktów pierwszorzędowych w Badaniu 1 (populacja ITT)

	Wynik†	Placebo+MTX	Rytuksymab+MTX (2 x 1000 mg)
Badanie 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Odpowiedź EULAR (dobra/umiarkowana)	44 (22%)	193 (65%)***
	Średnia zmiana DAS	-0,34	-1,83***

† Wyniki w 24 tygodniu

Istotna statystycznie różnica w stosunku do placebo+MTX: *** p≤0,0001

U pacjentów leczonych rytuksymabem z metotreksatem stwierdzono istotnie większą redukcję punktacji oceny aktywności choroby (DAS28) niż u pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 15). Podobnie, we wszystkich badaniach dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według skali EULAR (Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi) stwierdzano statystycznie częściej u pacjentów leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 15).

Odpowiedź radiologiczna

Uszkodzenie strukturalne stawów było oceniane radiograficznie i wyrażone jako zmiana całkowitego wskaźnika Sharpa (mTSS) i jego poszczególnych komponentów, wskaźnik nadżerek, wskaźnik zwężenia szpary stawowej.

W Badaniu 1, prowadzonym u pacjentów, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej inhibitorów TNF, otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem wykazano w 56. tygodniu obserwacji znamienne mniejszą progresję zmian radiologicznych w porównaniu do pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej tylko metotreksat. 81% pacjentów przydzielonych na początku badania do grupy przyjmującej tylko metotreksat, otrzymało pomocniczo również rytuksymab w okresie między 16-24 tygodniem lub w fazie otwartej badania przed 56 tygodniem. U większego odsetka pacjentów przydzielonych na początku badania do grupy otrzymującej rytuksymab/MTX wykazano brak progresji w zakresie nadżerek w okresie 56 tygodni (Tabela 16).

Tabela 16 Wyniki radiologiczne w 1 roku (populacja mITT)

	Placebo+MTX	Rytuksymab +MTX 2 x 1000 mg
Badanie 1	(n = 184)	(n = 273)
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych:		
Zmodyfikowany całkowity wskaźnik Sharpa	2,30	1,01*
Wskaźnik nadżerek	1,32	0,60*
Wskaźnik zwężenia szpar stawowych	0,98	0,41**
Odsetek pacjentów, u których wykazano brak zmian radiologicznych	46%	53% NI
Odsetek pacjentów, u których wykazano brak zmian w nadżerkach	52%	60% NI

150 pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy placebo + MTX w badaniu 1 otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia rytuksymabem + MTX przez 1 rok

* p<0,05, ** p<0,001. Skrót: NI, nieistotne

Zahamowanie stopnia progresji uszkodzenia stawów było również obserwowane przez dłuższy czas. Ocena radiograficzna po 2 latach w Badaniu 1 wykazała znaczące zahamowanie progresji uszkodzenia strukturalnego stawów u pacjentów otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii, jak również znacząco wyższy odsetek pacjentów bez progresji uszkodzenia stawów w okresie dwuletnim.

Wyniki oceny sprawności fizycznej i jakości życia

U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono istotne zmniejszenie wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI) i zmęczenia (FACIT-F), w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii. Odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem wykazujących minimalną, klinicznie istotną różnicę w ocenie wskaźnika niepełnosprawności HAQ-DI (definiowaną jako spadek indywidualnego całkowitego wskaźnika $> 0,22$) był również wyższy niż w grupie pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii (Tabela 17).

Znacząca poprawa zdrowia w ocenie jakości życia była również wykazana za pomocą znaczącej poprawy zarówno we wskaźniku domeny zdrowia fizycznego (PHS), jak zdrowia psychicznego (MHS) w skali SF-36. Znacząco wyższy był również odsetek pacjentów uzyskujących minimalne klinicznie istotne różnice dla tych wskaźników (Tabela 17).

Tabela 17 Wyniki oceny sprawności fizycznej i jakości życia w 24 tygodniu w Badaniu 1

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

†Wynik w 24 tygodniu.

Istotna różnica w stosunku do placebo dla punktu pierwszorzędnego * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Skuteczność w grupie pacjentów seropozytywnych (RF+ i a-CCP+)

W grupie pacjentów seropozytywnych (RF+ i a-CCP+) leczonych rytuksymabem + MTX stwierdzono zwiększoną odpowiedź w porównaniu do grupy pacjentów seronegatywnych pod względem obu parametrów.

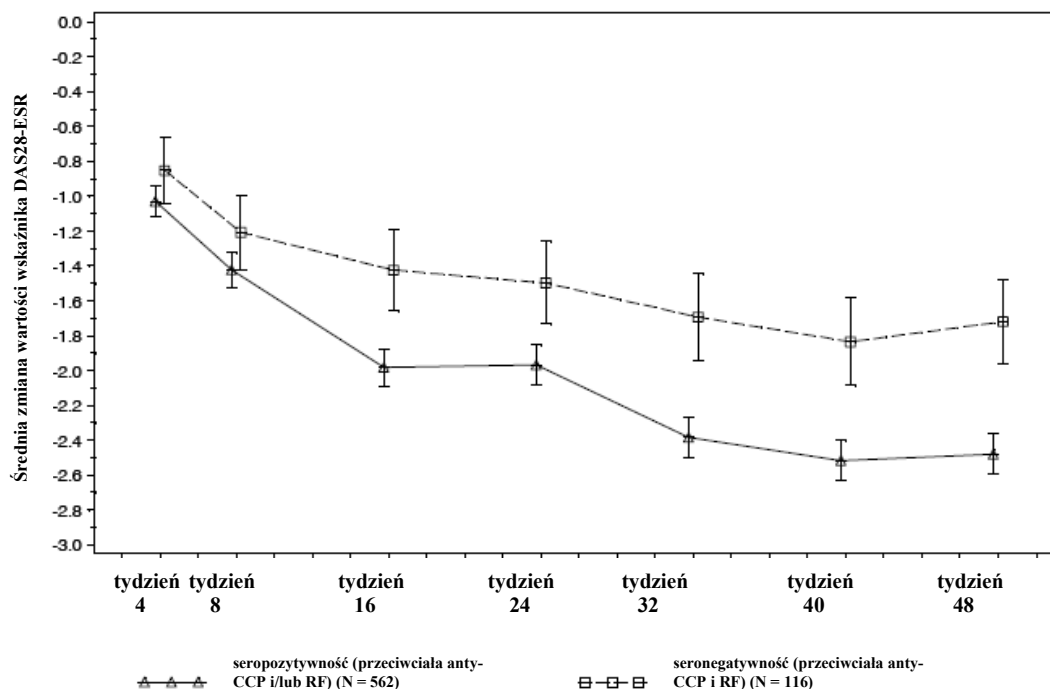
Wyniki dotyczące skuteczności w grupie pacjentów leczonych rytuksymabem były analizowane w oparciu o dane dotyczące obecności przeciwciał (RF, a-CCP) przed leczeniem. W 24. tygodniu pacjenci, którzy byli seropozytywni RF+ i (lub) a-CCP+ przed rozpoczęciem badania, mieli znacząco wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 i ACR50 w stosunku do pacjentów seronegatywnych ($p=0,0312$ i $p=0,0096$) (Tabela 18). Wyniki te powtórzyły się w 48. tygodniu obserwacji, kiedy seropozytywność pacjentów znacząco zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania przez nich odpowiedzi na leczenie ACR70. W 48. tygodniu pacjenci seropozytywni mieli 2-3 większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów ACR niż pacjenci seronegatywni. Seropozytywni pacjenci mieli również znacząco większy spadek wartości wskaźnika DAS28-OB w porównaniu do pacjentów seronegatywnych (Rycina 1).

Tabela 18 Podsumowanie skuteczności leczenia w zależności od statusu serologicznego pacjentów przed rozpoczęciem leczenia

	24 tydzień		48 tydzień	
	Seropozytywni (n=514)	Seronegatywni (n=106)	Seropozytywni (n=506)	Seronegatywni (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
Odpowiedź EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Średnia zmiana DAS28-OB	-1,97**	-1,5	-2,48***	-1,72

Istotność statystyczną zdefiniowano: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$

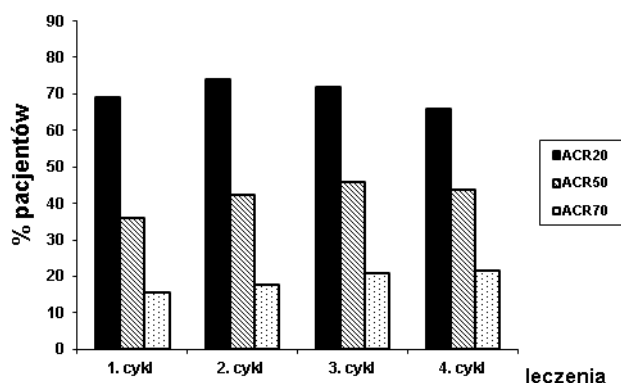
Rycina 1: Zmiana wskaźnika DAS28-ESR w zależności od obecności autoprzeciwciał przed rozpoczęciem leczenia



Skuteczność długoterminowa kolejnych cykli leczenia

Leczenie w kolejnych cyklach rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem skutkuje stałą poprawą w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych, co zostało potwierdzone wynikami wskaźników ACR, DAS28-ESR i EULAR we wszystkich populacjach pacjentów poddanych ocenie w badaniach klinicznych (Rycina 2). Utrzymująca się poprawa w zakresie funkcji fizycznych została potwierdzona wskaźnikiem HAQ-DI i obserwowanym odsetkiem pacjentów uzyskujących MCID dla HAQ-DI.

Rycina 2: Odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR po 4 cyklach leczenia (24 tygodnie po każdym cyklu) u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF (n=146)



Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych wynik dodatni badania na obecność ADA stwierdzono ogółem po leczeniu rytuksymabem u 392/3095 (12,7%) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Pojawienie się ADA nie wiązało się z pogorszeniem stanu klinicznego ani z podwyższeniem ryzyka wystąpienia reakcji

związanych z kolejnymi infuzjami u tych pacjentów. Obecność ADA może prowadzić do nasilenia reakcji związanych z wlewem lub alergicznych podczas drugiego lub kolejnego wlewu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z rytuksymabem we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z autoimmunologicznym zapaleniem stawów. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

Doświadczenie kliniczne u chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Indukcja remisji u dorosłych pacjentów

W badaniu GPA/MPA 1, do randomizowanego, wielośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem porównawczego leku aktywnego, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo przyjęto w celu leczenia 197 pacjentów w wieku co najmniej 15 lat z ciężką, aktywną postacią GPA (75%) oraz MPA (24%).

Pacjenci zostali przydzieleni w drodze randomizacji, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej podawany doustnie cyklofosfamid raz na dobę (2 mg/kg/dobę) przez 3–6 miesięcy lub do grupy otrzymującej rytuksymab (375 mg/m²) raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Wszyscy pacjenci w grupie przyjmującej cyklofosfamid otrzymywali leczenie podtrzymujące azatiopryną w okresie kontrolnym. Pacjenci w obu grupach otrzymywali 1000 mg podawanego dożylnie pulsacyjnie metyloprednizolonu (lub innego glikokortykosteroidu w równoważnej dawce) na dobę przez 1–3 dni, a następnie podawany doustnie prednizon (1 mg/kg/dobę, dawka nieprzekraczająca 80 mg/dobę). Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu miało zostać zakończone w ciągu 6 miesięcy od początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było osiągnięcie całkowitej remisji po 6 miesiącach definiowanej jako wynik w skali BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, skala Birmingham aktywności zapalenia naczyń w ziarniniakowatości Wegenera) równy 0 i zaprzestanie leczenia glikokortykosteroidami. Wstępnie określony margines równoważności dla różnicy w leczeniu wynosił 20%. Badanie wykazało równoważność rytuksymabu w stosunku do cyklofosfamidu w zakresie całkowitej remisji po 6 miesiącach (Tabela 19).

Skuteczność zaobserwowano zarówno u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą, jak i u pacjentów z nawrotem choroby (Tabela 20).

Tabela 19 Odsetek dorosłych pacjentów, u których osiągnięto całkowitą remisję po 6 miesiącach (grupa analizy zgodnej z zamiarem leczenia [ang. intent-to-treat, ITT]*)

	Rytuksymab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Różnica w leczeniu (Rytuksymab- cyklofosfamid)
Częstość	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b CI (–3,2%, 24,3%) ^a
– CI = przedział ufności. – * Imputacja z użyciem najgorszej wartości ^a Wykazano równoważność, jako że dolna granica (– 3,2%) była wyższa niż wstępnie określony margines równoważności (– 20%). ^b Poziom ufności równy 95,1% odzwierciedla dodatkowy poziom alfa 0,001 uwzględniający analizę okresową skuteczności.			

Tabela 20 Całkowita remisja po 6 miesiącach wg stanu choroby

	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Różnica (CI 95%)
Wszyscy pacjenci	n = 99	n = 98	
Nowo zdiagnozowani	n = 48	n = 48	
Nawrót	n = 51	n = 50	
Całkowita remisja			
Wszyscy pacjenci	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Nowo zdiagnozowani	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
Nawrót	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

W przypadku braku danych pacjentów, przyjęto najgorsze założenia

Całkowita remisja po 12 i 18 miesiącach

W grupie otrzymującej rytuksymab u 48% pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 39% pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Spośród pacjentów leczonych cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną w celu utrzymania całkowitej remisji) u 39% osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 33% osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Między miesiącem 12. a 18. zaobserwowano 8 nawrotów w grupie otrzymującej rytuksymab w porównaniu z czterema przypadkami w grupie leczonej cyklofosfamidem.

Badania laboratoryjne

Łącznie u 23/99 (23%) pacjentów z badania dotyczącego indukcji remisji, otrzymujących rytuksymab uzyskano wynik dodatni badania na obecność przeciwciał ADA przed upływem 18 miesięcy. U żadnego z 99 pacjentów otrzymujących rytuksymab nie uzyskano dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał ADA w momencie badania przesiewowego. Nie stwierdzono widocznego trendu lub negatywnego wpływu obecności ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność w badaniu z indukcją remisji.

Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów

Łącznie 117 pacjentów (88 z GPA, 24 z MPA i 5 z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA ograniczonym do zajęcia nerek) znajdujących się w fazie remisji choroby zostało losowo przydzielonych do leczenia azatiopryną (59 pacjentów) lub rytuksymabem (58 pacjentów) w prospektywnym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniu. Pacjenci włączeni do tego badania byli w wieku od 21 do 75 lat i występowała u nich choroba nowo rozpoznana lub nawrót choroby w fazie pełnej remisji po leczeniu skojarzonym glikokortykoidami i pulsacyjnym podawaniem cyklofosfamidu. U większości pacjentów stwierdzono występowanie przeciwciał ANCA w chwili rozpoznania lub w przebiegu choroby; rozpoznano u nich histologicznie potwierdzone martwicze zapalenie małych naczyń o fenotypie klinicznym GPA lub MPA lub zapalenie naczyń związane z występowaniem przeciwciał ANCA ograniczone do zajęcia nerek; lub oba te schorzenia.

Terapia indukcji remisji obejmowała dożylnie podanie prednizonu według decyzji badacza, poprzedzone u niektórych pacjentów pulsacyjnym podawaniem metyloprednizolonu oraz pulsacyjnym podawaniem cyklofosfamidu do czasu osiągnięcia remisji po 4 do 6 miesiącach. W tym czasie i w ciągu maksymalnie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniego pulsu cyklofosfamidu pacjenci byli losowo przydzielani do leczenia rytuksymabem [dwa wlewy dożylnie dawki 500 mg w odstępach dwóch tygodni (w dniu 1. i w dniu 15.), po których następowały wlewy dożylnie dawki 500 mg co 6 miesięcy przez 18 miesięcy] lub azatiopryną [podawaną doustnie w dawce 2 mg/kg mc./dobę przez 12 miesięcy, następnie 1,5 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy, a na koniec 1 mg/kg mc./dobę przez 4 miesiące (zakończenie leczenia po tych 22 miesiącach)]. Dawka prednizonu była stopniowo zmniejszana, a następnie prednizon był stosowany w małej dawce (około 5 mg na dobę) przez co najmniej 18 miesięcy po randomizacji. Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu i decyzja o przerwaniu leczenia prednizonem po miesiącu 18. były pozostawione w decyzji lekarza.

Obserwację wszystkich pacjentów prowadzono do miesiąca 28. (odpowiednio przez 10 lub 6 miesięcy po podaniu ostatniego wlewu rytuksymabu lub ostatniej dawki azatiopryny). U wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów T CD4+ mniejszą niż 250 na milimetr sześcienny wymagano stosowania profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*.

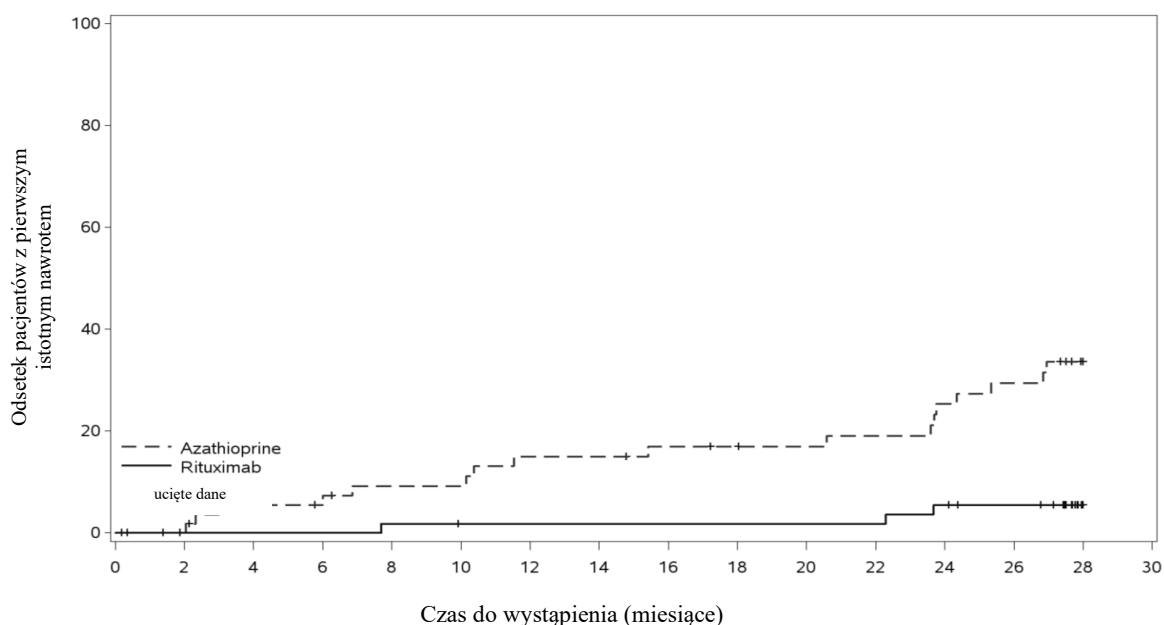
Głównym kryterium oceny badanych parametrów był odsetek istotnych nawrotów po 28 miesiącach.

Wyniki

Po 28 miesiącach istotny nawrót [definiowany jako ponowne wystąpienie klinicznych i (lub) laboratoryjnych objawów aktywności zapalenia naczyń ([BVAS] > 0), mogące prowadzić do niewydolności lub uszkodzenia narządu bądź stanowić zagrożenie życia] wystąpił u 3 pacjentów (5%) w grupie otrzymującej rytuksymab i u 17 pacjentów (29%) w grupie leczonej azatiopryną ($p=0,0007$). Mniejsze nawroty (niezagrażające życiu i niepowodujące dużego uszkodzenia narządu) wystąpiły u siedmiu pacjentów z grupy otrzymującej rytuksymab i ośmiu pacjentów z grupy otrzymującej azatioprynę (14%).

Krzywe skumulowanej częstości występowania wykazały, że czas do wystąpienia pierwszego istotnego nawrotu był dłuższy u pacjentów przyjmujących rytuksymab począwszy od miesiąca 2. i utrzymywał się do miesiąca 28. (Rycina 3).

Rycina 3: Skumulowana częstość występowania pierwszego istotnego nawrotu w miarę upływu czasu



Liczba pacjentów z istotnym nawrotem															
Azatiopryna	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rytuksymab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Liczba pacjentów z ryzykiem wystąpienia															
Azatiopryna	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rytuksymab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Uwaga: jeśli u pacjentów nie wystąpiło zdarzenie, dane od takiego pacjenta zaprzestawano zbierać po miesiącu 28.

Wyniki badań laboratoryjnych

Łącznie u 6/34 (18%) pacjentów leczonych rytuksymabem z badania klinicznego poświęconego leczeniu podtrzymującemu rozwinęły się przeciwciała ADA. Nie obserwowano widocznego trendu lub ujemnego wpływu ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność w badaniu klinicznym z leczeniem podtrzymującym.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Badanie WA25615 (PePRS) było wieloośrodkowym, jednoramiennym otwartym badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej, prowadzonym z udziałem 25 pacjentów pediatrycznych (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat) z ciężką, aktywną postacią GPA lub MPA. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wyniosła: 14 lat (zakres: 6-17 lat) i większość pacjentów (20/25 [80%]) była płci żeńskiej. Przed przystąpieniem do badania łącznie 19 pacjentów (76%) miało rozpoznanie GPA, a 6 pacjentów (24%) MPA. U 18 pacjentów (72%) choroba była nowo rozpoznana w chwili przystąpienia do badania (13 pacjentów z GPA i 5 pacjentów z MPA), a u 7 pacjentów występował nawrót choroby (6 pacjentów z GPA i 1 pacjent z MPA).

Plan badania, trwającego maksymalnie 54 miesiące (4,5 roku), składał się z początkowej fazy indukcji remisji trwającej 6 miesięcy wraz z okresem obserwacji trwającym minimum 18 miesięcy. Przed pierwszą infuzją dożylną rytuksymabu pacjenci mieli otrzymać minimum 3 dawki metyloprednizolonu podawanego dożylnie (30 mg/kg mc./dobę, nie więcej niż 1 g/dobę). Jeśli istniały wskazania kliniczne, można było podać dodatkowe dawki dobowe (maksymalnie trzy) metyloprednizolonu dożylnie. Schemat indukcji remisji składał się z czterech dożylnych infuzji rytuksymabu podawanych raz na tydzień w dawce 375 mg/m² pc. w 1., 8., 15. i 22. dniu badania w skojarzeniu z doustnym prednizolonem lub prednizonem w dawce 1 mg/kg mc./dobę (dawka maksymalna 60 mg/dobę) stopniowo zmniejszanej do minimalnej dawki 0,2 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 10 mg/dobę) do miesiąca 6. Po fazie indukcji remisji pacjenci mogli, wedle uznania badacza, otrzymywać kolejne infuzje rytuksymabu w miesiącu 6. lub po miesiącu 6. w celu utrzymania remisji według skali PVAS i kontrolowania aktywności choroby (w tym choroby postępującej lub zaostrzeń) lub uzyskania pierwszej remisji.

Wszystkich 25 pacjentów ukończyło leczenie czterema infuzjami dożylnymi podawanymi raz w tygodniu w ramach 6-miesięcznej fazy indukcji remisji. Łącznie 24 z 25 pacjentów ukończyło przynajmniej 18 miesięcy okresu obserwacji.

Celem tego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania, parametrów farmakokinetycznych i skuteczności rytuksymabu u dzieci i młodzieży z GPA i MPA (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat). Cele badania dotyczące skuteczności były celami eksploracyjnymi i zasadniczo były one oceniane w skali aktywności zapalenia naczyń u dzieci i młodzieży (ang. Pediatric Vasculitis Activity Score, PVAS) (Tabela 21).

Skumulowana dawka glikokortykosteroidu (dożylna lub doustna) po 6 miesiącach:

W badaniu WA25615 u 24 z 25 pacjentów (95%) zmniejszono dawkę doustnego glikokortykosteroidu do 0,2 mg/kg/dobę (lub ≤ 10 mg/dobę, w zależności od tego, która wartość była mniejsza) w trakcie lub do 6. miesiąca, w ramach założonej w protokole badania stopniowej redukcji dawki doustnego glikokortykosteroidu.

Obserwowano zmniejszenie mediany całkowitego zużycia glikokortykosteroidów w postaci doustnej od tygodnia 1. [mediana = dawka równoważna z 45 mg prednizonu (IQR: 35 – 60)] do miesiąca 6. [mediana = 7,5 mg (IQR: 4-10)], które następnie było utrzymywane w miesiącu 12. [mediana = 5 mg (IQR: 2-10)] i w miesiącu 18. [mediana = 5 mg (IQR: 1-5)].

Leczenie w okresie obserwacji

W trakcie całkowitego okresu trwania badania pacjenci otrzymywali od 4 do 28 wlewów rytuksymabu [do 4,5 lat (53,8 miesiąca)]. Pacjenci otrzymywali rytuksymab w dawce do 375 mg/m² x 4, w przybliżeniu co 6 miesięcy, wedle ustaleń badacza. Łącznie 17 spośród 25 pacjentów (68%) otrzymało dodatkowe leczenie rytuksymabem w trakcie 6. miesiąca lub po 6. miesiącu aż do zamknięcia badania; 14 z tych 17 pacjentów otrzymało dodatkowe leczenie rytuksymabem między 6. a 18. miesiącem.

Tabela 21 Badanie WA25615 (PePRS) – Remisja w skali PVAS po 1, 2, 4, 6, 12 i 18 miesiącach

Wizyty w ramach badania	Liczba pacjentów z odpowiedzią w postaci remisji w skali PVAS* (odsetek odpowiedzi [%]) n=25	95% CI ^a
Miesiąc 1	0	0,0%, 13,7%
Miesiąc 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Miesiąc 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Miesiąc 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Miesiąc 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Miesiąc 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
* PVAS = 0 oraz zmniejszenie dawki glikokortykoidu do 0,2 mg/kg mc./dobę (lub 10 mg/dobę, w zależności od tego, która z tych wartości jest mniejsza), w punkcie czasowym oceny. ^a wyniki dotyczące skuteczności są eksploracyjne i dla tych punktów końcowych nie przeprowadzono formalnych badań statystycznych. Leczenie rytuksymabem (375 mg/m ² x 4 infuzje) do 6. miesiąca prowadzone było w sposób identyczny dla wszystkich pacjentów. Leczenie w fazie obserwacji po 6. miesiącu prowadzone było według uznania badacza.		

Badania laboratoryjne

W całym okresie badania ADA rozwinęły się łącznie u 4/25 pacjentów (16%). Ograniczone dane wskazują, że nie obserwowano trendu w działaniach niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z ADA.

Nie obserwowano widocznego trendu lub negatywnego wpływu obecności ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z GPA i MPA.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rytuksymabu u dzieci w wieku < 2 lat z ciężką, aktywną postacią GPA lub MPA. Stosowanie u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2.

Doświadczenie kliniczne w pęcherzycy zwykłej

Badanie PV 1 (badanie ML22196)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z krótkotrwałą terapią małymi dawkami glikokortykoidu (prednizonu) były oceniane u pacjentów z nowo rozpoznaną pęcherzycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (74 pacjentów z pęcherzycą zwykłą [PV] i 16 pacjentów z pęcherzycą liściastą [PF]) w tym randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną. Pacjenci byli w wieku od 19 do 79 lat i nie otrzymywali wcześniej leczenia z powodu pęcherzycy. W populacji z PV u 5 (13%) pacjentów z grupy otrzymującej rytuksymab i u 3 (8%) pacjentów z grupy otrzymującej standardowe leczenie prednizonem występowała choroba o nasileniu umiarkowanym, a u 33 (87%) pacjentów z grupy otrzymującej rytuksymab i u 33 (92%) pacjentów z grupy otrzymującej standardowe leczenie prednizonem występowała choroba o nasileniu ciężkim według kryteriów Harmana.

Stratyfikacja pacjentów uwzględniała wyjściowe nasilenie choroby (umiarkowane lub ciężkie) i pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do leczenia rytuksymabem i małymi dawkami prednizonu lub standardowymi dawkami prednizonu. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej rytuksymabem otrzymali początkowo wlew dożylny rytuksymabu w dawce 1000 mg w dniu 1. badania w skojarzeniu z doustną dawką 0,5 mg/kg mc./dobę prednizonu, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 3 miesięcy u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym lub doustną dawką 1 mg/kg mc./dobę prednizonu, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 6 miesięcy u pacjentów z chorobą o nasileniu ciężkim oraz drugi wlew dożylny dawki 1000 mg w 15. dniu badania. Wlewy dawek podtrzymujących rytuksymabu wynoszących 500 mg były podawane w miesiącach 12. i 18. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej prednizon w

standardowych dawkach otrzymali początkowo doustną dawkę prednizonu wynoszącą 1 mg/kg mc./dobę, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 12 miesięcy w przypadku pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym lub doustną dawkę prednizonu wynoszącą 1,5 mg/kg mc./dobę, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 18 miesięcy w przypadku pacjentów z chorobą o nasileniu ciężkim. Pacjenci z grupy otrzymującej rytuksymab, u których doszło do nawrotu mogli otrzymać dodatkowy wlew rytuksymabu w dawce 1000 mg w skojarzeniu z ponownie wprowadzonymi lub zwiększonymi dawkami prednizonu. Wlewy w leczeniu podtrzymującym i w leczeniu nawrotu były podawane nie wcześniej niż po upływie 16 tygodni od wcześniejszego wlewu.

Głównym celem badania była całkowita remisja (pełna epitelializacja oraz brak nowych i (lub) ustalonych zmian) po 24 miesiącach bez korzystania z terapii prednizonem przez co najmniej dwa miesiące (całkowita remisja bez leczenia przez ≥ 2 miesiące).

Wyniki badania PV 1

Badanie wykazało statystycznie istotne wyniki leczenia rytuksymabem i małymi dawkami prednizonu w porównaniu z prednizonem podawanym w standardowych dawkach w odniesieniu do uzyskania całkowitej remisji bez leczenia trwającej ≥ 2 miesiące po 24 miesiącach u pacjentów z PV (patrz Tabela 22).

Tabela 22 Odsetek pacjentów z PV, którzy osiągnęli całkowitą remisję bez terapii kortykosteroidami trwającą przez co najmniej dwa miesiące po 24 miesiącach (populacja zgodna z zamiarem leczenia - PV)

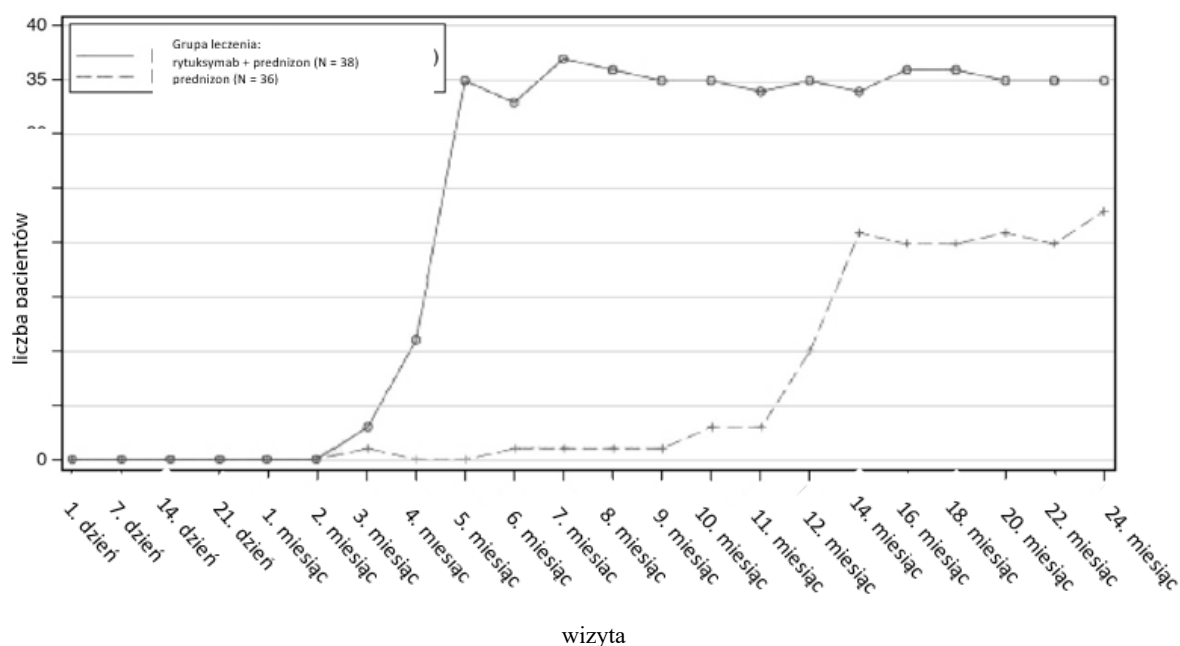
	Rytuksymab + Prednizon N=38	Prednizon N=36	Wartość p ^a	95% CI ^b
Liczba pacjentów z odpowiedzią (odsetek odpowiedzi [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)

^a wartość p na podstawie dokładnego testu Fishera z korektą mid-p

^b 95% przedział ufności jest skorygowanym przedziałem Newcombe'a

Liczba pacjentów otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z małą dawką prednizonu, bez prednizonu lub leczonych prednizonem w ramach terapii minimalnej (dawka dobową prednizonu 10 mg lub mniej) w porównaniu do pacjentów otrzymujących prednizon w dawce standardowej w 24-miesięcznym okresie leczenia wskazuje oszczędzający sterydy efekt rytuksymabu (Rycina 4).

Rycina 4: Liczba pacjentów nieotrzymujących kortykosteroidów lub leczonych kortykosteroidami w ramach terapii minimalnej (≤ 10 mg/dobę) w czasie



wizyta

Retrospektywna post hoc ocena wyników badań laboratoryjnych

Łącznie 19/34 (56%) pacjentów z PV leczonych rytuksymabem uzyskało po 18 miesiącach dodatni wynik badania na obecność ADA. Kliniczne znaczenie powstawania ADA u pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu PV jest niejasne.

Badanie PV 2 (Badanie WA29330)

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie maskowanym, wieloośrodkowym badaniu z aktywnym komparatorem, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu z mykofenolanem mofetylu (MMF) u pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymujących doustny prednizon w dawce 60-120 mg/dobę lub jego odpowiednik (1,0-1,5 mg/kg mc./dobę) w chwili przystąpienia do badania, stopniowo zmniejszany do dawki 60 lub 80 mg/dobę do dnia 1. Pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie PV w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu ostatnich 24 miesięcy [definiowane jako całkowity wynik aktywności Pemphigus Disease Area Index (PDAI) ≥ 15].

Stu trzydziestu pięciu pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia rytuksymabem w dawce 1000 mg podawanej w dniu 1., dniu 15., tygodniu 24. i tygodniu 26. lub MMF podawanym doustnie w dawce 2 g/ dobę przez 52 tygodnie w połączeniu z prednizonem doustnym 60 lub 80 mg, docelowo zmniejszanym do dawki 0 mg/ dobę, tak aby całkowitą redukcję dawki uzyskać do 24. tygodnia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena skuteczności rytuksymabu w porównaniu z MMF w osiągnięciu trwałej całkowitej remisji w 52 tygodniu. Całkowita remisja została zdefiniowana jako gojenie się zmian pod nieobecność nowych aktywnych zmian (tj. wynik aktywności PDAI równy 0) podczas stosowania 0 mg/dzień prednizonu lub równoważnika, i utrzymywanie tej odpowiedzi przez co najmniej 16 kolejnych tygodni, podczas 52-tygodniowego okresu leczenia.

Wyniki badania PV 2

Badanie wykazało wyższość rytuksymabu nad MMF stosowanym w skojarzeniu z leczeniem malejącymi dawkami doustnych kortykosteroidów w osiągnięciu u pacjentów z PV całkowitej remisji bez leczenia kortykosteroidami przez ≥ 16 tygodni w 52 tygodniu (Tabela 23). Większość pacjentów z populacji mITT była nowo zdiagnozowana (74%), a 26% pacjentów miało rozpoznaną wcześniej i leczoną chorobę (czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy).

Tabela 23 Odsetek pacjentów z PV, którzy osiągnęli trwałą całkowitą remisję, bez stosowania kortykosteroidów przez 16 tygodni lub dłużej, w 52 tygodniu (mITT, tj. zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Rytuksymab (N = 62)	MMF (N = 63)	Różnica (95% CI)	Wartość p
Liczba odpowiedzi (odsetek odpowiedzi [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	<0,0001
Nowo zdiagnozowani pacjenci	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacjenci z rozpoznaną wcześniej chorobą	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF = Mykofenolan mofetylu. CI = Przedział ufności.

Nowo zdiagnozowani pacjenci = czas trwania choroby < 6 miesięcy lub bez wcześniejszego leczenia PV.

Pacjenci z rozpoznaną wcześniej chorobą = czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy i wcześniej leczoną PV.

Dla wartości p stosowano test Cochrańa-Mantela-Haenszela.

Analiza wszystkich drugorzędowych parametrów (w tym skumulowanej doustnej dawki kortykosteroidów, całkowitej liczby zaostrzeń choroby i zmiany jakości życia zależnej od zdrowia, mierzonej za pomocą wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych – Dermatology Life Quality Index) potwierdziła występowanie statystycznie znamiennych wyników dotyczących rytuksymabu w porównaniu z MMF. Drugorzędowe punkty końcowe były kontrolowane w celu oceny wielokrotności porównań.

Ekspozycja na glikokortykosteroidy

Skumulowana dawka kortykosteroidów doustnych była znamiennejnie mniejsza u pacjentów leczonych rytuksymabem. W grupie pacjentów otrzymujących rytuksymabu mediana (min., maks.) skumulowanej dawki prednizonu w 52 tygodniu wyniosła 2775 mg (450, 22180) w porównaniu do 4005 mg (900, 19920) w grupie pacjentów otrzymujących MMF ($p=0,0005$).

Zaostrzenie choroby

Całkowita liczba zaostrzeń choroby była znamiennejnie mniejsza w grupie otrzymującej rytuksymab w porównaniu do pacjentów otrzymujących MMF (odpowiednio 6 vs 44, $p<0,0001$). Ponadto w grupie pacjentów otrzymujących rytuksymabu mniej pacjentów miało co najmniej jedno zaostrzenie choroby (8,1% vs. 41,3%).

Wyniki badań laboratoryjnych

Do 52. tygodnia łącznie u 20/63 (31,7%) pacjentów z PV leczonych rytuksymabem uzyskano dodatni wynik testu ADA (u 19 wywołane leczeniem i u 1 nasilone w wyniku leczenia). Nie było widocznego negatywnego wpływu obecności ADA na bezpieczeństwo lub skuteczność w badaniu PV 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chłoniaki nieziarnicze u dorosłych chorych

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki rytuksymabu mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m²), ustalono że typowe populacyjne wartości nieswoistego klirensu (CL₁), swoistego klirensu (CL₂) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V₁) wynosiły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji rytuksymabu wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL₂ dla rytuksymabu u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19- pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL₂. Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzyosobniczej pod względem CL₂ nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V₁ zmieniała się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V₁ (27,1% oraz 19,0%), wynikająca odpowiednio z różnych wartości powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m²) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę rytuksymabu. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki rytuksymabu w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

Rytuksymab podawany w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 4-krotnie w odstępach tygodniowych, 203 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, nieleczonym wcześniej rytuksymabem, osiągnął średnie C_{max} po czwartym wlewie wynoszące 486 µg/ml (zakres: 77,5 do 996,6 µg/ml). Rytuksymab był wykrywalny w surowicy pacjentów po 3–6 miesiącach po zakończeniu ostatniego kursu leczenia.

Po podaniu rytuksymabu w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 8-krotnie w odstępach tygodniowych, 37 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, średnie C_{max} zwiększało się z każdym pomyślnie przeprowadzonym wlewem, wzrastając od wartości 243 µg/ml (zakres: 16–582 µg/ml) po pierwszym podaniu, aż do 550 µg/ml (zakres: 171– 1177 µg/ml) po ósmym podaniu.

Profil farmakokinetyczny rytuksymabu przy podawaniu 375 mg/m² w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii rytuksymabem.

DLBCL/BL/BAL/BLL u dzieci

W badaniu klinicznym dotyczącym leczenia DLBCL/BL/BAL/BLL u dzieci, farmakokinetykę badano w podgrupie 35 pacjentów w wieku 3 lat i starszych. Farmakokinetyka była porównywalna w tych dwóch grupach wiekowych (≥ 3 do < 12 lat w porównaniu do ≥ 12 do < 18 lat). Po dwóch wlewach dożylnych rytuksymabu w dawce 375 mg/m^2 w każdym z dwóch cykli indukcyjnych (cykle 1 i 2), po których podano jeden wlew dożylny rytuksymabu w dawce 375 mg/m^2 w każdym z cykli konsolidacyjnych (cykle 3 i 4) maksymalne stężenie zaobserwowano po czwartym wlewie (cykl 2) przy średniej geometrycznej wynoszącej $347 \text{ }\mu\text{g/ml}$, po którym obserwowano niższe średnie geometryczne stężenia maksymalne (cykl 4: $247 \text{ }\mu\text{g/ml}$). Przy tym dawkowaniu stężenia minimalne zostały utrzymane (średnie geometryczne: $41,8 \text{ }\mu\text{g/ml}$ (przed podaniem dawki w cyklu 2; po 1 cyklu), $67,7 \text{ }\mu\text{g/ml}$ (przed podaniem dawki w cyklu 3; po 2 cyklach) i $58,5 \text{ }\mu\text{g/ml}$ (przed podaniem dawki w cyklu 4; po 3 cyklach). Mediana okresu półtrwania u pacjentów pediatrycznych w wieku 3 lat i starszych wyniosła 26 dni.

Charakterystyka farmakokinetyczna rytuksymabu u pacjentów pediatrycznych z DLBCL/BL/BAL/BLL była podobna do zaobserwowanej u dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w wieku ≥ 6 miesięcy do < 3 roku życia, jakkolwiek predykcja populacyjnych danych farmakokinetycznych potwierdza, że ekspozycja systemowa (AUC , $\text{C}_{\min}$) w tej grupie wiekowej jest porównywalna do grupy w wieku ≥ 3 roku życia (Tabela 24). Mniejsza wyjściowa wielkość guza jest zależna od wyższej ekspozycji z powodu obniżonego, zależnego od czasu klirensu, jednakże ekspozycja systemowa, na którą mają wpływ różne wymiary guza pozostaje w zakresie wartości skutecznej i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa ekspozycji.

Tabela 24 Przewidywane parametry farmakokinetyczne dla schematu dawkowania rytuksymabu u dzieci z DLBCL/BL/BAL/BLL

Grupa wiekowa	≥ 6 miesięcy do < 3 lat	≥ 3 do < 12 lat	≥ 12 do < 18 lat
$\text{C}_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
$\text{AUC}_{\text{cykle 1-4}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{doba/ml}$)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Wyniki prezentowane jako mediana (min – max); $\text{C}_{\min}$ przed podaniem dawki w cyklu 4.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Rytuksymab podawano w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m^2 powierzchni ciała w pierwszym cyklu terapii, a następnie 500 mg/m^2 powierzchni ciała w kolejnych 5 cyklach, w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych na PBL. Średnie $\text{C}_{\max}$ ($N=15$) wynosiło $408 \text{ }\mu\text{g/ml}$ (zakres: $97\text{--}764 \text{ }\mu\text{g/ml}$) po piątym podaniu w dawce 500 mg/m^2 , a mediana czasu połowicznej eliminacji wynosiła 32 dni (zakres: 14 do 62 dni).

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dwóch podaniach rytuksymabu w postaci infuzji dożylnych w dawce 1000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy okres półtrwania wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił $0,23 \text{ l/dobę}$ (zakres: $0,091\text{--}0,67 \text{ l/dobę}$), a średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła $4,6 \text{ l}$ (zakres: $1,7\text{--}7,51 \text{ l}$). Podobne wartości średnie klirensu układowego i okresu półtrwania, odpowiednio $0,26 \text{ l/dobę}$ i 20,4 dni, uzyskano w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji, przeprowadzonej z użyciem tych samych danych. W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji stwierdzono również, że najistotniejszymi współzmiennymi wyjaśniającymi zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych są

powierzchnia ciała i płęć. Po korekcie niwelującej różnice powierzchni ciała u pacjentów płci męskiej stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie uznano jednak, aby różnice właściwości farmakokinetycznych związane z płcią były istotne klinicznie, w związku z czym nie są konieczne zależne od płci korekty dawkowania. Nie są dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane w czterech badaniach, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w 1. i 15. dniu. We wszystkich tych badaniach parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek badanych. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 157 do 171 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 298 do 341 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 1000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło od 183 do 198 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 355 do 404 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 1000 mg. Średni okres półtrwania wynosił od 15-16 dni dla grupy z dawką 2 x 500 mg i 17-21 dni dla grupy z dawką 2 x 1000 mg. Średnie C_{max} było o 16 do 19% wyższe po drugim wlewie w porównaniu do pierwszego wlewu dla obu dawek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w drugim cyklu leczenia. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 170 do 175 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 500 mg i od 317 do 370 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 1000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło 207 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 500 mg i od 377 do 386 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 2 x 1000 mg. Średni okres półtrwania po drugim wlewie drugiego cyklu wynosił od 19 dni dla dawki 2 x 500 mg i 21-22 dni dla dawki 2 x 1000 mg. Parametry farmakokinetyczne dla rytuksymabu były porównywalne w czasie dwóch cykli.

Parametry farmakokinetyczne (PF) w populacji osób, które nie odpowiedziały wystarczająco na zastosowanie leków z grupy antagonistów TNF, u których stosowano taki sam schemat dawkowania (2 x 1000 mg, dożylnie, w odstępach 2 tygodni), były podobne, przy czym średnie maksymalne stężenie w surowicy wyniosło 369 mg/ml , a średni końcowy okres półtrwania wyniósł 19,2 dnia.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Dorośli

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki danych 97 pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, którzy otrzymywali przez cztery tygodnie dawkę 375 mg/m^2 rytuksymabu raz w tygodniu, obliczono szacunkową medianę okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącą 23 dni (zakres: 9–49 dni). Średni klirens i objętość dystrybucji rytuksymabu wynosiły odpowiednio 0,313 l/dobę (zakres: 0,116–0,726 l/dobę) i 4,50 l (zakres: 2,25–7,39 l). Maksymalne stężenie w ciągu pierwszych 180 dni (C_{max}), najniższe stężenie w dniu 180 (C_{180}) i łączne pole powierzchni pod krzywą w czasie 180 dni (AUC_{180}) wynosiły odpowiednio [mediana (zakres)]: 372,6 (252,3–533,5) $\mu\text{g/ml}$; 2,1 (0–29,3) $\mu\text{g/ml}$; 10302 (3653–21874) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dni}$. Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu u dorosłych pacjentów z GPA i MPA wydają się być podobne do obserwowanych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki danych 25 dzieci (6–17 lat) z GPA i MPA, które otrzymywały przez cztery tygodnie dawkę 375 mg/m^2 rytuksymabu raz w tygodniu, obliczono szacunkową medianę okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącą 22 dni (zakres: 11–42 dni). Średni klirens i objętość dystrybucji rytuksymabu wynosiły odpowiednio 0,221 l/dobę (zakres: 0,0996–0,381 l/dobę) i 2,27 l (zakres: 1,43–3,17 l). Maksymalne stężenie w ciągu pierwszych 180 dni (C_{max}), najniższe stężenie w dniu 180 (C_{180}) i łączne pole powierzchni pod krzywą w czasie 180 dni (AUC_{180}) wynosiły odpowiednio (mediana [zakres]): 382,8 (270,6–513,6) $\mu\text{g/ml}$; 0,9 (0–17,7) $\mu\text{g/ml}$; 9787 (4838–20446) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dni}$. Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu u dzieci i młodzieży z GPA lub MPA były podobne do parametrów farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA, po uwzględnieniu wpływu powierzchni ciała na parametry klirensu i objętości dystrybucji.

Pęcherzyca zwykła

Parametry farmakokinetyki (PK) u dorosłych pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) otrzymujących rytuksymab w dawce 1000 mg w dniach 1, 15, 168 i 182 podsumowano w tabeli 25.

Tabela 25 PK u dorosłych pacjentów z pęcherzycą zwykłą w Badaniu PV 2

Parametr	Cykl infuzji	
	Pierwszy cykl 1000 mg Dzień 1 i Dzień 15 N = 67	Drugi cykl 1000 mg Dzień 168 i Dzień 182 N = 67
Końcowy okres półtrwania (dni) Mediana (Zakres)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Klirens (l/dzień) Średnia (Zakres)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Centralna objętość dystrybucji (l) Średnia (Zakres)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Po dwóch pierwszych podaniach rytuksymabu (w 1. i 15. dniu, odpowiadających cyklowi 1) parametry PK rytuksymabu u pacjentów z PV były podobne do parametrów u pacjentów z GPA/MPA i pacjentów z RZS. Po dwóch ostatnich podaniach (w dniu 168. i 182., odpowiadających cyklowi 2) klirens rytuksymabu zmniejszył się, podczas gdy centralna objętość dystrybucji pozostała niezmieniona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rytuksymab wykazuje wysoką swoistość dla antygenu CD 20 występującego na limfocytach B. Badania toksyczności prowadzone na małpach Cynomolgus nie wykazały innych efektów farmakologicznych niż oczekiwane zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkance limfatycznej.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny na małpach cynomolgus, które otrzymywały go w dawce 100 mg/kg (w dniach ciąży od 20 do 50). Badania te nie wykazały oznak toksycznego wpływu rytuksymabu na płód. Stwierdzono jednak zależne od dawki, farmakologiczne obniżenie liczebności limfocytów B w narządach limfoidalnych i w organizmach płodów, utrzymujące się po urodzeniu, z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia IgG u noworodków, których matki otrzymały lek. U tych zwierząt liczby limfocytów B wróciły do normy w ciągu 6 miesięcy od porodu, przy czym zaobserwowane zmiany nie wywarły niekorzystnego wpływu na reakcję na immunizację.

Nie przeprowadzano standardowych testów w celu badania właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu.

Nie przeprowadzano specyficznych badań w celu określenia wpływu rytuksymabu na płodność. W ogólnych badaniach toksyczności u małp makaków nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Wersenian disodowy
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem Ruxience, a polichlorkiem winylu czy polietylenem, będących materiałami, z których wykonane są pojemniki lub zestawy do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

24 miesiące

Rozcieńczony produkt leczniczy

- Po aseptycznym rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu
Przygotowany do infuzji roztwór produktu Ruxience w 0,9% roztworze chlorku sodu zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 35 dni w temperaturze 2°C - 8°C i dodatkowo przez 24 godziny w temperaturze ≤ 30°C.
- Po aseptycznym rozcieńczeniu w roztworze D-glukozy
Przygotowany do infuzji roztwór produktu Ruxience w 5% roztworze D-glukozy zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C i dodatkowo przez 24 godziny w temperaturze ≤ 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek i nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ruxience 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku chlorobutyłowego zawierające 100 mg rytuksymabu w 10 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Ruxience 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku chlorobutyłowego zawierające 500 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ruxience dostarczany jest w jałowych, wolnych od konserwantów, pozbawionych substancji pirogennych, przeznaczonych do jednorazowego użycia fiolkach.

Do przygotowania produktu Ruxience należy użyć jałowej igły i strzykawki. Wymaganą objętość produktu Ruxience należy pobrać z fiolki z zachowaniem zasad aseptyki i rozpuścić do obliczonego stężenia wynoszącego 1 do 4 mg/ml rytuksymabu w jałowym, pozbawionym pirogenów pojemniku do infuzji zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu lub w roztworze do wstrzykiwań 5% D-glukozy w wodzie. W celu wymieszania roztworu, należy delikatnie obracać pojemnikiem, aby uniknąć spienienia zawartości. Należy zapewnić jałowość przygotowanego roztworu. Należy przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ produkt nie zawiera konserwantów przeciwdrobnoustrojowych, ani substancji bakteriostatycznych. Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera strąków i czy nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ruxience 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

EU/1/20/1431/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 kwietnia 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.02.2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.