



Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADRs) που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με νόσο NHL και XLL που έλαβαν αγωγή με rituximab με μονοθεραπεία/συντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Κατηγοριογραφικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παροξυσμοί	Βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα	Σηψαιμία, πνευμονία, γρίπη/πνευμονία, γάγγραινα, λοιμώδη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιασικές λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, "όξια βρογχίτιδα", "παρορρανοκλιπτιδα, ιατροπείδα Β"		Σοβαρή ιογενής λοίμωξη <sup>1</sup> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	ΠΠΛ	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία, λευκοπενία, γρίπη/ουδετεροπενία, θρομβοπενία	Αναμία, "παυκοκυτταρπενία", "κοκκυτοπαρο-πενία	Διαταραχές ηπκτικής, απλαστική αναιμία, αιματοβλική αναιμία, λεμφοδενό-θηα		Παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού <sup>2</sup>	Όξιμη ουδετεροπενία <sup>3</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, αγγειοοίδημα	Υπερευαισθησία		Αναφυλαξία	Σύνδρομο λίστους του αίκου, σύνδρομο απλειθέρωσης κυτταροκινών <sup>4</sup> , οροσμία	Όξια αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση <sup>5</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπεργλυκαιμία, μείωση αιματικού βάρους, πεπτερικό οίδημα, οίδημα προσαίου, αυξημένη LDH, υπασβεσταμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές				Καθύβληση, νευρώπνοτα		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παροσθηρία, υπασθηρία, δόγερση, αιμία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος		Δυσαιμία	Περιοφερική νευροπάθεια, παρολυση προσομικού νεύρου <sup>6</sup>	Κρονιακή νευροπάθεια, σπλάκια των άλλων αισθησών <sup>7</sup>
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			Σοβαρή σπλάκια της όρασης <sup>8</sup>	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβόλις, υπαλία				Αμυλία ακοής <sup>9</sup>
Καρδιακές διαταραχές		"Έμμεγγρα μοκαροδιν" <sup>10</sup> , αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαροχή, ταχυκαρδία, καρδιακή διαταραχή	"Ανέπνοια αριστεράς κοιλίας, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, "κοιλιακή ταχυκαρδία, "σπύθη", "ιγχαμία μοκαροδιν, βροδοκαρδία,	Σοβαρές καρδιακές διαταραχές <sup>11</sup>	Καρδιακή αντέκταση <sup>12</sup>	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			Αγγειίδια (κατά κύριο λόγο δερματικά), λευκοκυτταρο-κλαστική αγγειίδια	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθώρακιου		Βρογχίτιδα/πυελίτις, αναπνευστική νόσος, βραδυκό άγχος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	Άσθμα, σπασμοδική βρογχίτιδα, διαταραχή πνεύμονα, υπέρτα	Διάμεση πνευμονο-θηα <sup>13</sup>	Αναπνευστική αντέκταση <sup>14</sup>	Διήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσγαστρία, στασιμότητα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαοού	Διόγκωση κοιλίας		Γαστρεντερική διάτρηση <sup>15</sup>	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εφίδρωση, "αλωκελία	Κνίδωση, εφίδρωση, νυχτερινές κνιδώσεις, "διαταραχή" δέρματος			Σοβαρές παμφολογικές δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>16</sup> , τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) <sup>17</sup>	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, ρευμαλγία, αυχενιαλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					Νεφρική αντέκταση <sup>18</sup>	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρετός, φάρια, εφίδρωση, κεφαλαλγία	Πόνος από όγκο, εφίδρωση, αίσθημα καούρας, σύνδρομο ψύχους, "κόπωση", "ρίγη", "πολυοργανική αντέκταση"	Πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένα επίπεδα IgG					

Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίζεται σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες σε σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένα με \* - όπου η συχνότητα βασίζεται μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (α βαθμού 3 Κανών Κριμίου Τόκματς του National Cancer Institute). Αναλύονται μόνο η υψηλότερη συχνότητα του παρατηρήσιμου σε μελέτες 1 συμπτωματοειδές επαναρρόπιση και προνοϊκές λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σύγκριση R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη XLL 2 ήπιες επίσης παραοραρο αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παραοραρο 3 ήπιες επίσης παραοραρο αντιδράσεις σχετιζόμενες με έγχυση. Σπάνια αναφέρθηκαν περιστατικά με μωροία κατάληξη 4 ήπιες επίσης παραοραρο αντιδράσεις σχετιζόμενες με έγχυση. Σπάνια αναφέρθηκαν περιστατικά με μωροία κατάληξη 5 σημεία και συμπτώματα κρονιακής νευροπάθειας. Εξελίχθηκαν σε διάφορες στήλες σε διάστημα οριστών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με rituximab 6 παρατηρήσιμες κνιδίες σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή πάθηση και/ή καρδιακή χημειοθεραπεία και συσχετισμένα κνιδίες με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. 7 συμπτωματοειδές περιστατικά με μωροία κατάληξη

Ο παρακάτω όρος έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Εντούτοις, αναφέρθηκαν σε παρόμοιο ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη με rituximab συγκριτικά με τα σκέλη έμφυτο αιματοποίησης, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολιθώση, διαταραχή αισθητικότητας, πυρετός. Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρθηκαν σε περίπου 50 % των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μιας έως δύο ωρών. Αντί τα συμπτώματα περιλαμβανόμενα κυρίως πυρετός, φάρια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλαμβανόμενα έμετος, αγγειοοίδημα, βρογχίτιδα/πυελίτις, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμός του λαοού, ρινίτιδα, κνίδωση, διάρροια, εφίδρωση και χαρακτηριστικά σύνδρομο λίστους του αίκου. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχίτιδα/πυελίτις, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέγιστο 12 % των περιστατικών. Αναφέρθηκαν επίσης αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμμεγγρα μοκαροδιν, κοιλιακή μαρμαροχή, πνευμονικό οίδημα και όξια αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προηγουμένων καρδιακών παθήσεων όπως σπύθη/ή ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή) αντέκταση, έμμεγγρα μοκαροδιν, κοιλιακή μαρμαροχή, πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική αντέκταση, σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο απλειθέρωσης κυτταροκινών, νευρική αντέκταση και αναπνευστική αντέκταση. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επαναλαμβανόμενες έγχυσεις και είναι < 1 % των ασθενών έως του όγκου κύκλου της θεραπείας με (που περιέχει) rituximab. Παραγωγή επιπέδου όγκου ανεπιθύμητων ενεργειών Λοιμώξεις: Το rituximab προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70 % έως 80 % των ασθενών, αλλά συσχετισμένα με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνων ορόμο μόνο σε μωροίη των ασθενών. Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και *Erpizia* Zoster στα τελοστοματίων μελέτες που περιέχον σκέλη rituximab. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 1 % των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με rituximab. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπευτικής συντήρησης έως 2 έτη από συγκριτικά με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε ορθοστατική υπόταση αναοραρο με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, στην αγωγή με rituximab αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επαναλαμβανόμενες ή επανεκνεργοποιημένες, ορισμένες από τις οποίες ήταν διανομήρες. Η πιο συχνή των ασθενών έλαβε rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταβιοποίησης οργενοών ανοσοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από οξία έρπητα (κυτταρομεγαλοϊό, ιδ έρπητα (δύστηρα και ιδ σκέλη έρπητα), ιδ JC (προϊόντα πολυομαρδία) λευκοεγκεφαλιώση (ΠΠΛ) και η σπύθη της νόσου και την επανοκλητική οφθαλμία έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστατικά επανεκνεργοποίησης σπύθηρες Β έχουν αναφερθεί με rituximab στην σπύθη των ασθενών που έλαβαν rituximab σε συνδυασμό με καταπολιτική θεραπεία. Σε ασθενείς σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη με XLL, η επίπτωση της λοίμωξης από ηπκτική Β βαθμού 3/4 (επανεκνεργοποίηση και πρωτογενής λοίμωξη) ήταν 2 % σε R-FC έναντι 0 % σε FC. Η εξέλιξη του σπύθηρες Καρδί παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εκτίθενται στο rituximab με πρόληψη ορόραρο Καρδί. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν σε μη γενετισμένες κνιδίες και οι πιο συχνή των ασθενών ήταν άσθμα ή HIV. Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων rituximab σε μωροίη των ασθενών και ήταν συνήθεις ήπιες και αναστρέψιμες. Σύνδρομο (3ου και 4ου βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2 % των ασθενών, αναοραρο αναφέρθηκε στο 1,1 % των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε με rituximab έως 2 έτη, αναοραρο μειωμένα (5 % έναντι 2%, βαθμού 3/4) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %, βαθμού 3/4) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας (πρόσφατη) (1 < 1%, βαθμού 3/4) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θρομβοκυττάρων κλάσων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως βαθμού 3/4 λευκοπενία (R-CHOP 88 % έναντι CHOP 79 %, R-FC 23 % έναντι FC 12 %), ουδετεροπενία (R-CVP 24 % έναντι CVP 14 %, R-CHOP 97 % έναντι CHOP 88 %, R-FC 30 % έναντι CHOP 19 % σε μη προεπιλεγμένους ασθενείς με XLL) πυκνοκυτταρπενία (R-FC 3 % έναντι FC 1 % σε μη προεπιλεγμένους ασθενείς με XLL) με υψηλές συχνότητες συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Εντούτοις, η υψηλότερη επίπτωση ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab και χημειοθεραπεία αναφέρθηκε θρομβοπενία δεν αναοραρο σε υψηλότερη επίπτωση παραοραρο και παραοραρο συνδυασμό σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Μελέτες σε μη προεπιλεγμένους και σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη με XLL καταδείξαν ότι σε ποσοτό έως 25 % των ασθενών των ασθενών που έλαβαν R-FC ουδετεροπενία επιμωροίη (γενικός) το οποίο ορόραρο IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί με υπερηλιθώση και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επίσπεραε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοτό 16,8 % των ασθενών με το σύγχρονα αναοραροίη σκελίηα στο ήπιη υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και σπύθηρες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκριτικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένης κνιδίας, σπύθηρες, έμμεγγρα μοκαροδιν, έμμεγγρα κοιλιακή διαταραχή κοιλίας, σπύθηρες μοκαροδιν. Στις μελέτες όπου εξελίχθηκαν οι συνδυασμοί του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 % συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όχις αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα ηλικιακά υγιή ασθενείς ή συνδυασμό με προεπιλεγμένους παράγοντες όπως πυρετός, κνιδίες, όξια έμμεγγρα του μοκαροδιν ή πρόληψη μοκαροδιν και καρδιοαγγειακό νόση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP στα σκελίηα εμφάνισης όλων των καρδιακών συμβαμάτων 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής αντέκτασης, της μοκαροδινίτης και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη XLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (3 ήπιη γαμήλι) τόσο στη μελέτη πρώτης έγχυσης (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη (4 % R-FC, 4 % FC). Αναπνευστική ανεπάρκεια Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεση πνευμονο-θηα, ορισμένα σε απεικμαζόμενα. Αναπνευστικές διαταραχές Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεοραροίη (όση θεοραροίη εφόρα) η οποία αποτελούνται από R-CHOP για ογία κύκλου και μέγιστο, θεοραροίη ασθενείς (2) στην ομάδα R-CHOP, παραοραροίη στο σκέλη του καρδιοαγγειακού παράγοντα κνίδωση, εμφάνισαν θρομβοκυτταροκλαστική αγγειακή εκοραλο-κλαστική επεισοδία κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεοραροίη. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην συχνότητα εμφάνισης όλων θρομβοκυτταροκλαστικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων παρατήρηση, Αντιθέτα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακό εκοραλο-κλαστικό σκελίηα στην ομάδα CHOP, το οποίο ορόραρο IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί με υπερηλιθώση και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επίσπεραε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοτό 16,8 % των ασθενών με το σύγχρονα αναοραροίη σκελίηα στο ήπιη υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και σπύθηρες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκριτικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένης κνιδίας, σπύθηρες, έμμεγγρα μοκαροδιν, έμμεγγρα κοιλιακή διαταραχή κοιλίας, σπύθηρες μοκαροδιν. Στις μελέτες όπου εξελίχθηκαν οι συνδυασμοί του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 % συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όχις αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα ηλικιακά υγιή ασθενείς ή συνδυασμό με προεπιλεγμένους παράγοντες όπως πυρετός, κνιδίες, όξια έμμεγγρα του μοκαροδιν ή πρόληψη μοκαροδιν και καρδιοαγγειακό νόση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP στα σκελίηα εμφάνισης όλων των καρδιακών συμβαμάτων 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής αντέκτασης, της μοκαροδινίτης και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη XLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (3 ήπιη γαμήλι) τόσο στη μελέτη πρώτης έγχυσης (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη (4 % R-FC, 4 % FC). Αναπνευστική ανεπάρκεια Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεση πνευμονο-θηα, ορισμένα σε απεικμαζόμενα. Αναπνευστικές διαταραχές Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεοραροίη (όση θεοραροίη εφόρα) η οποία αποτελούνται από R-CHOP για ογία κύκλου και μέγιστο, θεοραροίη ασθενείς (2) στην ομάδα R-CHOP, παραοραροίη στο σκέλη του καρδιοαγγειακού παράγοντα κνίδωση, εμφάνισαν θρομβοκυτταροκλαστική αγγειακή εκοραλο-κλαστική επεισοδία κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεοραροίη. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην συχνότητα εμφάνισης όλων θρομβοκυτταροκλαστικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων παρατήρηση, Αντιθέτα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακό εκοραλο-κλαστικό σκελίηα στην ομάδα CHOP, το οποίο ορόραρο IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί με υπερηλιθώση και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επίσπεραε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοτό 16,8 % των ασθενών με το σύγχρονα αναοραροίη σκελίηα στο ήπιη υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και σπύθηρες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκριτικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένης κνιδίας, σπύθηρες, έμμεγγρα μοκαροδιν, έμμεγγρα κοιλιακή διαταραχή κοιλίας, σπύθηρες μοκαροδιν. Στις μελέτες όπου εξελίχθηκαν οι συνδυασμοί του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 % συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όχις αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα ηλικιακά υγιή ασθενείς ή συνδυασμό με προεπιλεγμένους παράγοντες όπως πυρετός, κνιδίες, όξια έμμεγγρα του μοκαροδιν ή πρόληψη μοκαροδιν και καρδιοαγγειακό νόση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP στα σκελίηα εμφάνισης όλων των καρδιακών συμβαμάτων 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής αντέκτασης, της μοκαροδινίτης και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη XLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (3 ήπιη γαμήλι) τόσο στη μελέτη πρώτης έγχυσης (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη (4 % R-FC, 4 % FC). Αναπνευστική ανεπάρκεια Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεση πνευμονο-θηα, ορισμένα σε απεικμαζόμενα. Αναπνευστικές διαταραχές Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεοραροίη (όση θεοραροίη εφόρα) η οποία αποτελούνται από R-CHOP για ογία κύκλου και μέγιστο, θεοραροίη ασθενείς (2) στην ομάδα R-CHOP, παραοραροίη στο σκέλη του καρδιοαγγειακού παράγοντα κνίδωση, εμφάνισαν θρομβοκυτταροκλαστική αγγειακή εκοραλο-κλαστική επεισοδία κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεοραροίη. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην συχνότητα εμφάνισης όλων θρομβοκυτταροκλαστικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων παρατήρηση, Αντιθέτα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακό εκοραλο-κλαστικό σκελίηα στην ομάδα CHOP, το οποίο ορόραρο IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί με υπερηλιθώση και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επίσπεραε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοτό 16,8 % των ασθενών με το σύγχρονα αναοραροίη σκελίηα στο ήπιη υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και σπύθηρες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκριτικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένης κνιδίας, σπύθηρες, έμμεγγρα μοκαροδιν, έμμεγγρα κοιλιακή διαταραχή κοιλίας, σπύθηρες μοκαροδιν. Στις μελέτες όπου εξελίχθηκαν οι συνδυασμοί του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 % συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όχις αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα ηλικιακά υγιή ασθενείς ή συνδυασμό με προεπιλεγμένους παράγοντες όπως πυρετός, κνιδίες, όξια έμμεγγρα του μοκαροδιν ή πρόληψη μοκαροδιν και καρδιοαγγειακό νόση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP στα σκελίηα εμφάνισης όλων των καρδιακών συμβαμάτων 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής αντέκτασης, της μοκαροδινίτης και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη XLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (3 ήπιη γαμήλι) τόσο στη μελέτη πρώτης έγχυσης (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη (4 % R-FC, 4 % FC). Αναπνευστική ανεπάρκεια Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεση πνευμονο-θηα, ορισμένα σε απεικμαζόμενα. Αναπνευστικές διαταραχές Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεοραροίη (όση θεοραροίη εφόρα) η οποία αποτελούνται από R-CHOP για ογία κύκλου και μέγιστο, θεοραροίη ασθενείς (2) στην ομάδα R-CHOP, παραοραροίη στο σκέλη του καρδιοαγγειακού παράγοντα κνίδωση, εμφάνισαν θρομβοκυτταροκλαστική αγγειακή εκοραλο-κλαστική επεισοδία κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεοραροίη. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην συχνότητα εμφάνισης όλων θρομβοκυτταροκλαστικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων παρατήρηση, Αντιθέτα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακό εκοραλο-κλαστικό σκελίηα στην ομάδα CHOP, το οποίο ορόραρο IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί με υπερηλιθώση και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επίσπεραε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοτό 16,8 % των ασθενών με το σύγχρονα αναοραροίη σκελίηα στο ήπιη υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και σπύθηρες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκριτικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένης κνιδίας, σπύθηρες, έμμεγγρα μοκαροδιν, έμμεγγρα κοιλιακή διαταραχή κοιλίας, σπύθηρες μοκαροδιν. Στις μελέτες όπου εξελίχθηκαν οι συνδυασμοί του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 % συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όχις αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα ηλικιακά υγιή ασθενείς ή συνδυασμό με προεπιλεγμένους παράγοντες όπως πυρετός, κνιδίες, όξια έμμεγγρα του μοκαροδιν ή πρόληψη μοκαροδιν και καρδιοαγγειακό νόση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP στα σκελίηα εμφάνισης όλων των καρδιακών συμβαμάτων 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής αντέκτασης, της μοκαροδινίτης και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη XLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (3 ήπιη γαμήλι) τόσο στη μελέτη πρώτης έγχυσης (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη (4 % R-FC, 4 % FC). Αναπνευστική ανεπάρκεια Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεση πνευμονο-θηα, ορισμένα σε απεικμαζόμενα. Αναπνευστικές διαταραχές Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεοραροίη (όση θεοραροίη εφόρα) η οποία αποτελούνται από R-CHOP για ογία κύκλου και μέγιστο, θεοραροίη ασθενείς (2) στην ομάδα R-CHOP, παραοραροίη στο σκέλη του καρδιοαγγειακού παράγοντα κνίδωση, εμφάνισαν θρομβοκυτταροκλαστική αγγειακή εκοραλο-κλαστική επεισοδία κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεοραροίη. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην συχνότητα εμφάνισης όλων θρομβοκυτταροκλαστικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων παρατήρηση, Αντιθέτα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακό εκοραλο-κλαστικό σκελίηα στην ομάδα CHOP, το οποίο ορόραρο IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί με υπερηλιθώση και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επίσπεραε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοτό 16,8 % των ασθενών με το σύγχρονα αναοραροίη σκελίηα στο ήπιη υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και σπύθηρες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκριτικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένης κνιδίας, σπύθηρες, έμμεγγρα μοκαροδιν, έμμεγγρα κοιλιακή διαταραχή κοιλίας, σπύθηρες μοκαροδιν. Στις μελέτες όπου εξελίχθηκαν οι συνδυασμοί του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 % συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όχις αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα ηλικιακά υγιή ασθενείς ή συνδυασμό με προεπιλεγμένους παράγοντες όπως πυρετός, κνιδίες, όξια έμμεγγρα του μοκαροδιν ή πρόληψη μοκαροδιν και καρδιοαγγειακό νόση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP στα σκελίηα εμφάνισης όλων των καρδιακών συμβαμάτων 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής αντέκτασης, της μοκαροδινίτης και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη XLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (3 ήπιη γαμήλι) τόσο στη μελέτη πρώτης έγχυσης (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη (4 % R-FC, 4 % FC). Αναπνευστική ανεπάρκεια Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεση πνευμονο-θηα, ορισμένα σε απεικμαζόμενα. Αναπνευστικές διαταραχές Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεοραροίη (όση θεοραροίη εφόρα) η οποία αποτελούνται από R-CHOP για ογία κύκλου και μέγιστο, θεοραροίη ασθενείς (2) στην ομάδα R-CHOP, παραοραροίη στο σκέλη του καρδιοαγγειακού παράγοντα κνίδωση, εμφάνισαν θρομβοκυτταροκλαστική αγγειακή εκοραλο-κλαστική επεισοδία κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεοραροίη. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην συχνότητα εμφάνισης όλων θρομβοκυτταροκλαστικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων παρατήρηση, Αντιθέτα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακό εκοραλο-κλαστικό σκελίηα στην ομάδα CHOP, το οποίο ορόραρο IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί με υπερηλιθώση και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επίσπεραε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοτό 16,8 % των ασθενών με το σύγχρονα αναοραροίη σκελίηα στο ήπιη υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και σπύθηρες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκριτικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένης κνιδίας, σπύθηρες, έμμεγγρα μοκαροδιν, έμμεγγρα κοιλιακή διαταραχή κοιλίας, σπύθηρες μοκαροδιν. Στις μελέτες όπου εξελίχθηκαν οι συνδυασμοί του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 % συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όχις αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα ηλικιακά υγιή ασθενείς ή συνδυασμό με προεπιλεγμένους παράγοντες όπως πυρετός, κνιδίες, όξια έμμεγγρα του μοκαροδιν ή πρόληψη μοκαροδιν και καρδιοαγγειακό νόση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP στα σκελίηα εμφάνισης όλων των καρδιακών συμβαμάτων 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής αντέκτασης, της μοκαροδινίτης και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη XLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (3 ήπιη γαμήλι) τόσο στη μελέτη πρώτης έγχυσης (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσα/επαναλαμβανόμενη (4 % R-FC, 4 % FC). Αναπνευστική ανεπάρκεια Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεση πνευμονο-θηα, ορισμένα σε απεικμαζόμενα. Αναπνευστικές διαταραχές Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεοραροίη (όση θεοραροίη εφόρα) η οποία αποτελούνται από R-CHOP για ογία κύκλου και μέγιστο, θεοραροίη ασθενείς (2) στην ομάδα R-CHOP, παραοραροίη στο σκέλη του καρδιοαγγειακού παράγοντα κν

προφύ ασφάλειας του πλυσίματος σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας  $\geq 6$  μηνών έως  $<18$  ετών) με μη προεπεξεργασμένο, προημεμεμένο σταδίου με βιτικό CD20 DLBCL/BL/BLBL ή/και γενικά συντελεί σε τύπο, φύση και σοβαρότητα με το γενικό προφύ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς με NHL και XCL. Η προεργασία του πλυσίματος στη μεγαλύτερη διάρκεια οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων λοιμωδών (συμπεριλαμβανομένης σύγχυσης) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο. **Επιπλέον από τη ρεμασοειδή αρθρίτιδα** **Σύννομη προφύ ασφάλειας** Το συνολικό προφύ ασφάλειας του πλυσίματος στη ρεμασοειδή αρθρίτιδα βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του. Το προφύ ασφάλειας του πλυσίματος σε ασθενείς με σοβαρή ρεμασοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) συνοψίζεται στην παρακάτω αναφορά. Στις κλινικές δοκιμές περισσότεροι από 3.100 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον ένα κύκλο αγωγής και παρακολούθησαν για περιόδους που κυμαίνονταν από 6 μήνες μέχρι και για περισσότερο από 5 χρόνια. Περίπου 2.400 ασθενείς έλαβαν δύο ή περισσότερες κύκλους θεραπείας με περισσότερους από 1.000 να έχουν λάβει πάνω από 5 κύκλους. Οι πληροφορίες ασφαλείας που συλλέχθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του, αναπτύσσονται το προφύ των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μέσα από τις κλινικές δοκιμές του πλυσίματος (βλέπε παράγραφο 4.4). Ασθενείς έλαβαν 2 x1.000 mg πλυσίματος σε μεσοστάδια δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με μεθρεξάτη (10-25 mg/εβδομάδα). Ο ελάχιστος του πλυσίματος χορηγήθηκε μετά την ενδομήτρια έγχυση 100 mg μεθυπρεδνιζολόνης, ενώ οι ασθενείς επίσης έλαβαν από στάσιες αναπνευστικές 15 ημέρες. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $> 1/1.000$  έως  $\leq 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/10.000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δε μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχέτισαν με τη λήψη πλυσίματος ήταν αντίδραση που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs). Η συνολική επίπτωση των IRRs σε κλινικές δοκιμές ήταν 23 % με την πρώτη έγχυση και μετρήσιμες με τις επόμενες έγχυσης. Οι σοβαρές IRRs ήταν 10,5% και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του πλυσίματος στην ΡΑ, έχουν αναφερθεί προίσα αναφορές μετρήσιμες (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.4) και αντίδρασης τύπου οριστικές κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

**Πίνακας 4** Σύννομη ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρεμασοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν πλυσίμα

Κατηγοριολογικά σύστημα σύμφωνα με τη βήση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	Λοιμώξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Βρογχίτιδα, κοιλίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχοφυτία των ποδιών			ΠΥΛ, επανεμφάνιση ηπατίτιδας Β	Σοβαρή ιογενής λοίμωξη <sup>1</sup>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		Ουδετεροπενία <sup>2</sup>		Όχιμη ουδετεροπενία <sup>2</sup>	Αντίδραση φουμάριου σε οριστικά	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση <sup>3</sup> (υπέρταση, ναυτία, εφίδρωση, πυρετός, κνήμες, κνήμες, ερεθισμός του λαιμού, έμετος, υπέρταση, ριτίτιδα, ρίγη, ημικρανία, κόπωση, πόνος σταματοειδούς-αγγεια, περιφερικό οίδημα, ερύθημα)		Αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση <sup>3</sup> (ημικρανία, οίδημα, βρογχίτιδας, συμφορητικό οίδημα του λαιμού, υπέρταση, οίδημα, γενικευμένο αγγειοοίδημα οίδημα, γενικευμένη κνήμες, αναμφορία, αναμφορική αντίδραση)			
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		Υπεργλυκαιμία				
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		Κατάθλιψη, άγχος				
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Κεφαλαλγία	Παρασθένια, ημικρανία, ζάλη, ισχιαλγία				
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>				Στηθάση, κοιλική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου	Κολπικός πτερυγισμός	
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		Δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, του στομάχου, άλλες άνω κοιλίες				
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		Αλωπεκία			Τοπική επίδραση κεφάλου (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>4</sup>	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		Αρθραλγία / μυοσκελετικό άλγος, οστεοαρθρίτιδα, θλακίτιδα.				
<b>Παρακλινικά εξετάσεις</b>	Μειωμένα επίπεδα IgM <sup>5</sup>	Μειωμένα επίπεδα IgG <sup>6</sup>				

<sup>1</sup> Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρακάτω  
<sup>2</sup> Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από εργαστηριακές τιμές που συλλέγονται στο πλαίσιο των συννηθών εργαστηριακών εξετάσεων στις κλινικές μελέτες  
<sup>3</sup> Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.  
<sup>4</sup> Αντίδρασης που αφορούσαν μόνο σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) παρακάτω. Οι αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να αφορούσαν ως αποτέλεσμα υπερευαισθησίας κατά τη μηχανισμοί δράσης.  
<sup>5</sup> Περιλαμβάνει τις παρατηρήσεις που συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους παρακολούθησης του εργαστηρίου.  
<sup>6</sup> Περιλαμβάνει διαταραχές πρωτεϊνικού.

**Παθολογικοί κίνδυνοι**

Ο παθολογικός κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν μετά την πρώτη έγχυση. Το ποσοστό του συνόλου των ADRs μετά την πρώτη έγχυση στο πλυσίμα ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στη συνέχεια. Αυτό οφείλεται κυρίως στις αντίδρασης έγχυσης (IRRs) (πιο συχνές στον πρώτο κύκλο θεραπείας), επίδραση της ΡΑ και λοιμώξεις, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας. **Παρακάτω επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες** Αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση Οι πιο συχνές ADRs μετά τη χορήγηση πλυσίματος σε κλινικές μελέτες ήταν οι αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) (αναφέρεται στον Πίνακα 4). Μετά από τους 3189 ασθενών που έλαβαν πλυσίμα, 1135 (36 %) οδήγησαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR) με 7333189 (23 %) των ασθενών να οδηγήσει τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR). Δεν παρατηρήθηκαν Βαθμίο 4 κατά CTC αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs), ούτε και θάνατος έμφραξης αντίδρασης σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) στις κλινικές δοκιμές. Το ποσοστό των Βαθμίο 3 κατά CTC συμβαμάτων, καθώς και των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας μειώθηκαν με τους κύκλους και ήταν σπάνιες μετά από τον 3<sup>ο</sup> κύκλο. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδομήτρια γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων (IRRs) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε μία δοκιμή, οι οποίοι σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν την ασφάλεια της ταχύτερης έγχυσης πλυσίματος σε ασθενείς με ρεμασοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενήλικη ρεμασοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι δεν εμφάνισαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα 24 ωρών από την πρώτη μελετημένη έγχυση επιτρέπεται να λάβουν έγχυση διάρκειας 2 ωρών του πλυσίματος. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων κατά την έγχυση σε βιολογική θεραπεία για τη ρεμασοειδή αρθρίτιδα αποκλείστηκαν από την έγχυση στη μελέτη. Η επίπτωση, οι τύποι και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν σε συμφωνία με όσα έχουν παρατηρηθεί ιστορικά. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Λοιμώξεις Ο συνολικός αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές ήταν περίπου 94 ανά 100 ασθενείς-έτη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με πλυσίμα. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αφορούσαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με πρόβλημα συχνότητα εμφάνισης στις ομάδες του πλυσίματος συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενής λοιμώξεις σε ασθενείς με ρεμασοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με πλυσίμα. Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρα προίσα αναφορές πολυσυστημικής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) κατόπιν χρήσης του πλυσίματος για τη θεραπεία αυτοάνοσων νόσων. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη ρεμασοειδή αρθρίτιδα και άλλες εκτός ενδοφθάλμιου αυτοάνοσων νόσων, συμπεριλαμβανομένων του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λόχου (ΣΕΛ) και της σκληροδερμίας. Σε ασθενείς με μη-Hodgkin's λέμφωμα που λαμβάνουν πλυσίμα σε συνδυασμό με κυταροσική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης ηπατίτιδας Β (βλέπε Μέρωμα μη-Hodgkin's). Η επανεμφάνιση της λοίμωξης υπό μορφή Β έχει επίσης πολύ σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν πλυσίμα (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες Σοβαρές καρδιακές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν ενήλικη αγωγή. Το ποσοστό των ασθενών με καρδιακές αντιδράσεις (όλες ή σοβαρές) δεν αυξήθηκαν με τους πολλαπλούς κύκλους θεραπείας. **Νευρολογικοί συμπτώματα** Έχουν αναφερθεί συμπτώματα συνδρόμου σπαστικής εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) PRES/σύνδρομο σπαστικής εγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS). Τα συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων επιληπτικής δραστηριότητας, κεφαλαλγίας, επιληπτικής κρίσης και αλλαγής της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση της PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κίνδυνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του τύπου ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής δράσης κατά τη χημειοθεραπείας. Ουδετεροπενία Περιστατικά ουδετεροπενίας παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με πλυσίμα, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικά και ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα. Η ουδετεροπενία μπορεί να συμβεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του πλυσίματος (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ελεγχόμενες με ενδοφθάλμιο φάρμακο περιόδους των κλινικών μελετών, 0,94 % (131/382) των ασθενών που έλαβαν πλυσίμα και 0,27 % (2/731) των ασθενών με ενδοφθάλμιο φάρμακο εμφάνισαν σοβαρή ουδετεροπενία. Ουδετεροπενικό συμβόμα, συμπεριλαμβανομένων αυτών με όχημα, βαριά, ορισμένα ουδετεροπενία, έχουν σπάνια αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μερικά από τα οποία είχαν συσχετισθεί με θανατηφόρες λοιμώξεις. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επίδραση κεφάλου (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένοι εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση. **Εργαστηριακές αναμφορίες** Υπογαμοσφαιριναιμία (IgG ή IgM κάτω από το κείμενο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρεμασοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με πλυσίμα. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των συνολικών κλινικών ή σοβαρών λοιμωδών μετά την ανάπτυξη της χαμηλής IgG ή IgM (βλέπε παράγραφο 4.4). Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός οξυγόνο και βιολογικών περιπατών υπογαμοσφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πλυσίμα, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι σπάνιες της μακροχρόνιας εξέλιξης των Β κύτταρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. **Επιπλέον από την κοκκυμύωση με πολυαγματοειδή (GPA) και τη μικροσκοπική πολυαγματοειδή (MPA)** Εμφάνιση της ύφεσης σε ενήλικες (GPA/MPA Μελέτη 1) Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, 99 ενήλικες ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για επαγωγή της ύφεσης στη GPA και την MPA με πλυσίμα (375 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και γλυκοκορτικοειδή (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που παρατηρήθηκαν στον Πίνακα 5 ήταν όλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης  $\geq 5$  % στην ομάδα του πλυσίματος και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα ελέγχου.

**Πίνακας 5** Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες, σε ποσοστό  $\geq 5$  % των ενήλικων ασθενών που έλαβαν πλυσίμα στη Μελέτη 1 της GPA/MPA (Rituximab n=99, σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης) ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Κατηγοριολογικά σύστημα σύμφωνα με τη βήση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα
<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Ουρολοίμωξη	7%
Βρογχίτιδα	5%
Ερυθρίτιδα	5%
Ρινοφαρυγγίτιδα	5%
Σοβαρή ιογενής λοίμωξη <sup>1</sup>	μη γνωστή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Θρομβοπενία	7%
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	5%
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Υπεργλυκαιμία	5%
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Αιμνία	14%
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Ζάλη	10%

Κατηγοριογραφικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MeDRA	Συχνότητα
<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	
Τρόμος	10%
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Υπέρταση	12%
Έξαρση	5%
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Βήχας	12%
Δύσπνοια	11%
Επιταξή	11%
Ρινική συμφόρηση	6%
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Διάρροια	18%
Δυσπεψία	6%
Δυσκοιλιότητα	5%
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Ακμή	7%
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Μυϊκοί σπασμοί	18%
Αρθραλγία	15%
Οσφυαλγία	10%
Μυϊκή αδυναμία	5%
Μυοσκελετικός πόνος	5%
Πόνος στα άκρα	5%
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Περιφερικό οίδημα	16%
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	6%

<sup>1</sup> Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώδης παρόντια.

Ορατά συνθήματα σε ενήλικες (GRAMPA Μελέτη 2) Στη Μελέτη 2 της GRAMPA, συνολικά 57 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή, ενεργή GPA και MPA έλαβαν θεραπεία με rituximab για αντιμετώπιση της ύφεσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 6 Αντεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό  $\geq 5\%$  των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν rituximab στη Μελέτη 2 της GPA/MPA (Rituximab n=57), και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης, ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Κατηγοριογραφικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MeDRA	Συχνότητα
<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	
<b>Λοιμώδεις και παρυσώσιμες</b>	
Βρογχίτιδα	14%
Ρινίτιδα	5%
Σοβαρή ιογενής λοίμωξη <sup>1</sup>	μη γνωστή
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Δύσπνοια	9%
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Διάρροια	7%
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πυρεξία	9%
Γριπώδης συνδρομή	5%
Περιφερικό οίδημα	5%
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση <sup>2</sup>	12%

<sup>1</sup> Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώδης παρόντια.

<sup>2</sup> Καταστάσεις για τις οποίες δεν ήταν η έγχυση αντιδράσεων παρήχθη στην ενότητα της παραγράφου επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν συνολικά με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του rituximab στις εγκεκριμένες αυτόνοτες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA και MPA. Συνολικά, 4% των ασθενών στο σκέλος του rituximab εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος του rituximab ήταν ήπιες ή μέτριες έντασης. Κανένα ασθενής στο σκέλος του rituximab δεν είχε θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες. Το πιο συχνά αναφερόμενα συμβάματα που θεωρήθηκαν ως ADRs ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και λοιμώδεις, μακροχρόνια παρακολούθηση (Μελέτη 3 της GRAMPA) Σε μια μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης της ασφαλείας, 97 ασθενείς με GPA και MPA έλαβαν θεραπεία με rituximab (μέση τιμή 8 ετών) για διάστημα έως 4 έτη, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική και την κρίση του γιατρού τους. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν συνολικά με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του rituximab στη RA και GPA και MPA και δεν αναφέρθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες. Παιδιατρικές πληροφορίες: Μια ανοιχτή εστιασμένη, μονού σκέλους μελέτη διεξήχθη σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργή GPA ή MPA. Η συνολική περίοδος της μελέτης περιελάμβανε μία φάση επαγωγής ύφεσης 6 μηνών με ελάχιστη παρακολούθηση 18 μηνών, έως 4,5 ετών συνολικά. Κατά τη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης, το rituximab χορηγήθηκε κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή (17 από τους 25 ασθενείς έλαβαν επιπλέον θεραπεία με rituximab). Η ταυόχρονη θεραπεία με άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία επιτράπηκε (βλ. Παράγραφο 5.1). ADRs θεωρήθηκαν τα ανεπιθύμητα συμβάματα που εκδηλώθηκαν με συχνότητα  $\geq 10\%$ . Αυτά περιελάμβαναν: Λοιμώδεις (17 ασθενείς [88%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 23 ασθενείς [92%] στη συνολική περίοδο της μελέτης). IRRs (15 ασθενείς [80%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 17 ασθενείς [86%] στη διάρκεια της συνολικής μελέτης) και ναυτία (4 ασθενείς [16%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 5 ασθενείς [20%] στη συνολική περίοδο της μελέτης). Κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου της μελέτης, το προφίλ ασφαλείας του rituximab ήταν συνολικά με αυτό που αναφέρεται κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης. Το προφίλ ασφαλείας του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA ήταν συνολικά ως προς τον τύπο, τη φύση και τη σοβαρότητα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες ασθενείς στις εγκεκριμένες αυτόνοτες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA ή MPA με την ένδειξη. Παραρτήματα επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση Στη Μελέτη 1 της GRAMPA (μελέτη για την επαγωγική της ύφεσης σε ενήλικες ασθενείς) σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ορίστηκαν ως οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάματα εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από την έγχυση και θεωρήθηκαν από τους ερευνητές σχετιζόμενα με την έγχυση στον πληθυσμό ασφαλείας. Από τους 99 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rituximab, 12 (12%) παρουσίασαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια με την έγχυση (IRR). Όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν βαθμού 1 ή 2 κατά CTX. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, έμετο, εξιδρώμα του φάρμακου και τρέξιμο. Τα rituximab χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή, τα οποία μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα αυτών των συμβάντων. Στη Μελέτη 2 της GRAMPA (μελέτη για την αντιμετώπιση σε ενήλικες), 7/57 (12%) ασθενείς στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια ή μετά την πρώτη έγχυση (9% και μειώθηκε με τις επόμενες έγχυσεις (<4%). Όλα τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν ήπια ή μέτρια και τα περισσότερα από αυτά αναφέρθηκαν από τις Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου και τις Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, των Κατηγοριών/Οργανικών Συστημάτων (SOC). Στην κλινική δοκιμή σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA, οι ανεπιθύμητες IRRs παρατηρήθηκαν κυρίως με την πρώτη έγχυση (8 ασθενείς [32%]) και στη συνέχεια μειώθηκαν στο χρόνο με τον αριθμό των εγχύσεων rituximab (20% με τη δεύτερη έγχυση, 12% με την τρίτη έγχυση και 8% με την τέταρτη έγχυση). Τα πιο συχνά συμπτώματα IRR που αναφέρθηκαν, κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης ήταν: η κεφαλαλγία, το ερέθισμα, η ρινορραγία και η πυρεξία (8%, για κάθε σύμπτωμα). Τα περισσότερα συμπτώματα των IRRs ήταν παρόμοια με αυτά που είναι γνωστά στους ενήλικες ασθενείς με GPA ή MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Η τηλεοργασία των IRRs ήταν βαθμού 2, υπήρχαν δύο μη σοβαρές IRRs βαθμού 3 και δεν αναφέρθηκαν IRRs βαθμού 4 ή 5. Μία σοβαρή IRR βαθμού 2 (γενικευμένο οίδημα που επιλύθηκε με θεραπεία) αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.4). Λοιμώδεις Στη Μελέτη 1 της GRAMPA το συνολικό ποσοστό των λοιμώδων ήταν περίπου 237 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 197 - 285) στο 6-μηνών πριμηνό καταληκτικό σημείο. Οι λοιμώδεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες βαρύνουσες από λοιμώδεις του ανώτερου αναπνευστικού, έμμη ζωστήρα και λοιμώδεις του ουροποιητικού συστήματος. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώδων, ήταν παρόμοια μεταξύ των σκέλων. Οι λοιμώδεις ήταν κατά κύριο λόγο ήπιες έως μέτριες. Οι πιο συχνές λοιμώδεις στο σκέλος του rituximab περιελάμβαναν λοιμώδεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερικά, γαστροεντερικά, λοιμώδεις του ουροποιητικού συστήματος και έμμη ζωστήρα. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώδων ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη (περίπου 12%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του rituximab ήταν ήπια ή μέτρια βρογχίτιδα. Στην κλινική δοκιμή στους παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργή GPA και MPA, 91% των ανεπιθύμητων λοιμώδων ήταν μη σοβαρές και το 90% ήταν ήπιες έως μέτριες. Οι πιο συχνές λοιμώδεις στη συνολική φάση ήταν οι λοιμώδεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTs) (49%) (14%), η γρίπη (24%), η ρινοφαιρίτιδα (20%), οι λοιμώδεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (16%), η ηπαρίτιδα (16%), οι ενδοφθαλμικές (16%), λοιμώδεις του αυτιού (12%), γαστροεντερικά (12%), φάρυγγιτιδα (12%), λοιμώδεις του ουροποιητικού συστήματος (12%). Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώδεις σε 7 ασθενείς (28%) και συμπεριλαμβανόμενες τη γρίπη (2 ασθενείς [8%]) και η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (2 ασθενείς [8%]) ως τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάματα. Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές γενικές λοιμώδεις σε ασθενείς με GRAMPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Καταγγίλθηκε Στη Μελέτη 1 της GRAMPA, η συχνότητα εμφάνισης κωφότητας σε ασθενείς που έλαβαν rituximab σε κλινική μελέτη στην GPA και τη MPA ήταν 2,00 ανά 100 ασθενείς-έτη κοινή ημερησίως ήλιος στη δοκιμή (ή οποία ήταν οι τελευταίοι ασθενείς να έχει ολοκληρώσει την περίοδο παρακολούθησης). Βάσει τυποποιημένων αναλογιών σύγκρισης, η συχνότητα εμφάνισης των κωφώνων ασθενών να είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρεται προηγουμένως σε ασθενείς με σχετιζόμενη ANCA ουλιτιδα. Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, δεν αναφέρθηκαν κωφότητες σε περίοδο παρακολούθησης έως 54 μηνών. Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες Στη Μελέτη 1 της GRAMPA, καρδιαγγειακά αμφοτερόσημα εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 273 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 149-470), κατά το 6-μηνών πριμηνό καταληκτικό σημείο. Η συχνότητα των σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 3-15). Τα συχνότερα αναφερόμενα περιστατικά ήταν ταχυκαρδία (4%) και κοιλιακή μαρμαρυγή (3%) (βλ. παράγραφο 4.4). Νευρολογικά συμβάματα Έχουν αναφερθεί συμβάματα σύνδρομο απόδοσης αναπνευστικής γαστροεντερικής (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES) συνδρόμου απόδοσης αναπνευστικής γαστροεντερικής (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS) σε αυτόνοτα νοσήματα. Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλαμβανόμενα οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή ή νοητική κατάσταση, η ήπιος σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποσιταρικής νόσου τουλάχιστον δύο φορές, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής κατάστασης και/ή της χημειοθεραπείας. Επισκευαστική επανέγερση Στη Μελέτη 2 της GRAMPA, 8 ενήλικες αρθρικές περιστατικές επανέγερσης της ηπατίτιδας Β, ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με GPA και MPA που έλαβαν rituximab μετά την κυκλοφορία του φάρμακου. Υπογαστροεντερικό Υπογαστροεντερικό (IgA, IgG ή IgM κλάση από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με GPA και MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Στη Μελέτη 1 της GRAMPA, στους 6 μήνες, στην ομάδα του rituximab, 27%, 58% και 51% των ασθενών με φυσιολογικό επίπεδο ανοσοσφαιρίνης στην αρχή της θεραπείας, είχαν χαμηλό επίπεδο IgA, IgG και IgM, αντίστοιχα σε σύγκριση με το 25%, 50% και 46% στην ομάδα της κυκλοσφαιρίνης. IgG, IgM ή IgA καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου μελέτης, 3/25 (12%) ασθενείς ανέφεραν ένα συμβάν υπογαστροεντερικό, 18 ασθενείς (72%) είχαν παρατεταμένα (αυξάνουσα ως επίπεδα Ig κλάση από το κατώτερο φυσιολογικό όριο για τουλάχιστον 4 μήνες) χαμηλά επίπεδα IgG (εκ των οποίων 15 ασθενείς είχαν επίσης παρατεταμένα χαμηλά IgM). Τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με δοξαριθβία

αναστοράση (INH). Βάσει των παρατηρούμενων δεδομένων δεν μπορούν να ερμηνευθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το αν παρατησιμότητα χαμηλά IgG και IgM οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξέλιξης των B κυττάρων σε παθολογικούς ασθενείς είναι άγνωστες. Ουδενότερα στη Μελέτη 1 της GRAMPA, το 24 % των ασθενών στην ομάδα του πιλιταβ (εξάμηνη κύκλιση) και το 23 % των ασθενών στην ομάδα της κλοζουαφιδίνης εμφάνισαν ουδετεροπενία βαθμού 3 κατά CTC ή μεγαλύτερη. Η ουδετεροπενία δεν σχετίστηκε με μια παρατηρούμενη αύξηση σοβαρής λοίμωξης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πιλιταβ. Στη Μελέτη 2 της GRAMPA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας όλων των βαθμών ήταν 0% για τους ασθενείς που έλαβαν πιλιταβ έναντι 5% για τους ασθενείς που έλαβαν εζιδοουρίνη. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξικά επιδραστικά νεκρόσηφα (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με διασπασμό εφάρσι. Ευαισθησία από την κοινή πλέγμα ζέουρα προφίλ ασφαλείας στη Μελέτη 1 της PV (Μελέτη M.22196) και Μελέτη 2 της PV (Μελέτη WA28330) Το προφίλ ασφαλείας του πιλιταβ σε συνδυασμό με βροχικές δόσεις, χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία ασθενών με PV μελετήθηκε σε μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη που περιλάμβανε 38 ασθενείς με PV, τυχαιοποιημένους στην ομάδα του πιλιταβ (Μελέτη 1 της PV). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του πιλιταβ έλαβαν μια αρχική δόση 1000 mg ενδοφλέβια την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη 1000 mg ενδοφλέβια την Ημέρα 15 της Μελέτης. Δόσεις συντήρησης 500 mg ενδοφλέβια χορηγήθηκαν τους μήνες 12 και 18. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 1000 mg ενδοφλέβια τη στιγμή της υποτροπής (βλέπε παράγραφο 5.1). Στη Μελέτη 2 της PV, μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφή, με διπλό εικονικό φάρμακο, με ενεργό συγκριτικό παράγωγο, πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του πιλιταβ σε σύγκριση με τη μυκοκανολάτι μορετίλ (MMF) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά PV που αποτύχισαν από το στάτους κορτικοστεροειδή, 67 ασθενείς με PV έλαβαν θεραπεία με πιλιταβ (αρχικά 1000 mg ενδοφλέβια την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη δόση 1000 mg ενδοφλέβια την Ημέρα 15 της Μελέτης, που επακολούθησαν της Εβδομάδας 24 και 28) για διάστημα έως 52 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1). Το προφίλ ασφαλείας του πιλιταβ στην PV ήταν συνέπες με το καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας στις άλλες εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα για τις Μελέτες 1 και 2 της PV Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) στις Μελέτες 1 και 2 για την PV παρατίθενται στον Πίνακα 7. Στη Μελέτη 1 της PV, οι ADRs ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης  $\geq 5\%$  στους ασθενείς με PV που έλαβαν πιλιταβ, με  $\geq 2\%$  σπάνια διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ομάδας που έλαβε πιλιταβ και της ομάδας που έλαβε την καθεωρημένη δόση πρεδνιζόνης έως το μήνα 24. Κανένας ασθενής δεν αναπλάστηκε λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στη Μελέτη 1. Στη Μελέτη 2 της PV, οι ADRs ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν σε  $\geq 5\%$  των ασθενών με PV που έλαβαν πιλιταβ και ερμηνεύθηκαν ως σχετιζόμενα.

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με PV που έλαβαν πιλιταβ, από τη Μελέτη 1 της PV (έως το Μήνα 24) και από τη Μελέτη 2 της PV (έως την Εβδομάδα 52), ή κατά την παρακολούθηση μετά την κλοζουαφίνη.

Κατηγοριοποιημένο σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Λοίμωξη από ιό έρπητα Έρπης ζωστήρας Σταφυλόκοκκος Επιπεφυκίτιδα Ρινοφαρυγγίτιδα Καντιντίαση του στόματος Ουρολοίμωξη	Σοβαρή ιογενής λοίμωξη <sup>1</sup>
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολυπόσες)		θέλωμα του δέρματος	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Εμμένουσα καταθλιπτική διαταραχή	Μεζών κατάθλιψη Ευερεθιστότητα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Άλλος από κοιλίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Κνηρίσιμος Κνίδωση Διαταραχή δέρματος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και οστικές διαταραχές		Μυοσκελετικός πόνος Αρθραλγία Οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Έρσηση Πυρεξία	
Κακώσεις, θλιπτήριαι και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κλοζουαφίνη. Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρασιτώσεων.

<sup>2</sup> Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις για την Μελέτη 1 της PV, περιλάμβαναν τα συμπτώματα που περιγράφηκαν κατά την έγχυση και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν κατά την ημέρα ή μια ημέρα μετά την έγχυση. Το πιο συχνό, σχετιζόμενο με την έγχυση, συμπτώματα αντίδρασης Προέκυψαν όρα για τη Μελέτη 1 της PV περιλάμβαναν κεφαλαλγίες, ρίγη, υψηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία, εφίδρωση και άλλες. Το πιο συχνό σχετιζόμενο με την έγχυση συμπτώματα αντίδρασης Προέκυψαν όρα για τη Μελέτη 2 της PV ήταν η δύσπνοια, το ερυθρόμα, η υπέρταση, η έρση, η υπόταση/η χαμηλή αρτηριακή πίεση και το ερυθροκυανωτικό σύνδρομο.

Παράγραφο επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση Στη Μελέτη 1 της PV, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν συχνές (58%). Σχεδόν όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες. Το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ήταν 29% (11 ασθενείς), 40% (15 ασθενείς), 13% (5 ασθενείς) και 10% (4 ασθενείς) μετά την πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε από τη θεραπεία εξαιτίας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν παρόμοια σε είδος και σοβαρότητα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με RA και GRAMPA. Στη Μελέτη 2 της PV, οι IRRS εμφανίστηκαν κυρίως στην πρώτη έγχυση και η συχνότητα των IRRS μειώθηκε με επαναλαμβανόμενες έγχυσης: 17,9%, 4,5%, 3% και 3% των ασθενών εμφάνισαν IRRS στην πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση αντίστοιχα. Σε 11/15 ασθενείς που εμφάνισαν τουλάχιστον μία IRR, οι IRRS ήταν βαθμού 1 ή 2. Σε 4/15 ασθενείς αναμείχθηκαν IRRS βαθμού  $\geq 3$  και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με πιλιταβ<sup>3</sup> τρεις από τους τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές (απειληκές για τη ζωή) IRRS. Σοβαρές IRRS εμφανίστηκαν κατά την πρώτη (2 ασθενείς) ή τη δεύτερη (1 ασθενής) έγχυση και επιπλέον ήταν και επιπλοκή έγχυσης. Λοιμώξεις Στη Μελέτη 1 της PV, 14 ασθενείς (37%) στην ομάδα του πιλιταβ εμφάνισαν λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία σε σύγκριση με 15 ασθενείς (42%) στην ομάδα της καθεωρημένης δόσης πρεδνιζόνης. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του πιλιταβ ήταν λοιμώξεις απόλυτο έρπητα και ζυωτήρα, η βρογχίτιδα, η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, η μακροβίαιη λοίμωξη και η επιπεφυκίτιδα. Τρεις ασθενείς (8%) στην ομάδα του πιλιταβ εμφάνισαν συνολικά 5 σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, λοίμωξη φρέζβουση, λοίμωξη μεσοστονιδίου δίσκου, πνευμονία λοίμωξη, σήψη από σταφυλόκοκκο) και ένας ασθενής (3%) στην ομάδα της καθεωρημένης δόσης πρεδνιζόνης εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*). Στη μελέτη 2 της PV, 42 ασθενείς (62,7%) στο σκέλος του πιλιταβ παρουσίασαν λοιμώξεις. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του πιλιταβ ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, σταφυλόκοκκος, κνίδωση και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Έξι ασθενείς (9%) στο σκέλος του πιλιταβ παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις. Στο πλαίσιο μετά την κλοζουαφίνη, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με PV που έλαβαν θεραπεία με πιλιταβ. Εργαστηριακές αναμειγές Στη μελέτη 2 της PV, στο σκέλος του πιλιταβ παρατηρήθηκαν πολύ συχνά μετά τη έγχυση παροδικές μειώσεις στον αριθμό των λεμφοκυττάρων, που προκλήθηκαν από μειώσεις στους πληθυσμούς των περιφερικών T-κυττάρων, καθώς και παροδική μείωση του επιπέδου του σφαιροφύου. Αυτά θεωρήθηκαν ότι προκλήθηκαν από την προληπτική ενδοφλέβια έγχυση μεμβρινοπρίνης. Στη Μελέτη 2 της PV, χαμηλά επίπεδα IgG παρατηρήθηκαν συχνά και χαμηλά επίπεδα IgM παρατηρήθηκαν πολύ συχνά<sup>4</sup> ιστόση. Δεν υπήρξε ένδειξη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μετά την εκδήλωση χαμηλών IgG ή IgM. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κλοζουαφίνης του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης σφάλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητήσια από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15962 Κολοκορής, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr> Έγχυση EU/11/171/185/003 EU/11/171/185/004 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιουνίου 2017 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Φεβρουαρίου 2022 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 18/08/2022 Ληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.