

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek je predmet dodatnog praćenja. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

Rituximab BIOCAD
Rituximab BIOCAD

100mg/10ml i 500mg/50ml koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg rituksimaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg rituksimaba.

Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg rituksimaba.

Rituksimab je kimerno mišje/ljudsko monoklonsko antitijelo proizvedeno genetičkim inženjerstvom, koje predstavlja glikozilirani imunoglobulin s konstantnim regijama ljudskog IgG1 i varijabilnim nizovima mišjih lakih i teških lanaca. Antitijelo se proizvodi na kulturi stanične suspenzije sisavaca (jajnika kineskog hrčka) te se pročišćava afinitetnom hromatografijom i izmjenom iona, uključujući specifične postupke inaktivacije i uklanjanja virusa.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži natrij.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna do svijetlo žuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rituximab Biocad je indiciran u odraslih u sljedećim indikacijama:

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Rituximab Biocad je u kombinaciji s hemoterapijom indicirana u liječenju bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji prethodno nisu liječeni.

Terapija održavanja lijekom Rituximab Biocad indicirana je u liječenju bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma koji su odgovorili na uvodnu terapiju.

Monoterapija lijekom Rituximab Biocad indicirana je u liječenju bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na hemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon hemoterapije.

Rituximab Biocad je u kombinaciji s CHOP hemoterapijom (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) indicirana u liječenju bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim ne-Hodgkinovim limfomom velikih B-stanica.

Hronična limfocitna leukemija (CLL)

Rituximab Biocadje u kombinaciji s hemoterapijom indiciran za liječenje bolesnika s prethodno neliječenim i relapsirajućim/refraktornim CLL-om. Dostupni su samo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za bolesnike prethodno liječene monoklonskim antitijelima uključujući lijek Rituximab Biocad, kao i za bolesnike refraktorne na prethodno liječenje lijekom Rituximab Biocad u kombinaciji s hemoterapijom.

Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Reumatoidni artritis

Rituximab Biocadje u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili na druge antireumatske lijekove koji modificiraju tok bolesti (engl. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), uključujući jedan ili više inhibitora faktora nekroze tumora (TNF), ili ih nisu podnosili.

Pokazalo se da Rituximab Biocad u kombinaciji s metotreksatom usporava napredovanje oštećenja zglobova, ocijenjeno radiografski te poboljšava fizičku funkciju.

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

Rituximab Biocad je u kombinaciji s glukokortikoidima indicirana za poticanje remisije u odraslih bolesnika s teškom aktivnom granulomatozom s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) (GPA) i mikroskopskim poliangitisom (MPA).

4.2 Doziranje i način primjene

Rituximab Biocad se treba primjenjivati pod direktnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika i u okruženju u kojem su direktno dostupni svi uređaji za oživljavanje (vidjeti dio 4.4).

Prije svake primjene lijeka Rituximab Biocad uvijek treba primijeniti premedikaciju koja obuhvaća antipiretik i antihistaminik, npr. paracetamol i difenhidramin.

U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom i CLL-om potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se Rituximab Biocad ne primjenjuje u kombinaciji s hemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

U bolesnika s reumatoidnim artritisom treba primijeniti premedikaciju metilprednizolonom u dozi od 100 mg intravenski radi smanjenja incidence i težine reakcija povezanih s infuzijom, a primjena mora završiti 30 minuta prije početka infuzije lijeka Rituximab Biocad.

U bolesnika s granulomatozom s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) ili mikroskopskim poliangitisom se prije prve infuzije lijeka Rituximab Biocad preporučuje intravenska primjena metilprednizolona u dozi od 1000 mg na dan tokom 1 do 3 dana (posljednja doza metilprednizolona može se dati istoga dana kao i prva infuzija lijeka Rituximab Biocad). Nakon toga, treba tokom i nakon liječenja lijekom Rituximab Biocad peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 80 mg na dan i što brže postupno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi).

Doziranje

Važno je provjeriti tekst na pakovanju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju lijeka (formulaciju za intravensku ili supkutanu primjenu), u skladu s onime što je propisano.

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinirano liječenje

Preporučena doza lijeka Rituximab Biocadu kombinaciji s hemoterapijom za uvodno liječenje bolesnika s prethodno neliječenim ili relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom iznosi 375 mg/m² površine tijela po ciklusu, tokom najviše 8 ciklusa.

Rituximab Biocad se treba primijeniti prvog dana svakog hemoterapijskog ciklusa, nakon intravenske primjene glukokortikoidne komponente hemoterapije, ako je liječenje obuhvaća.

Terapija održavanja

- Prethodno neliječeni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Rituximab Biocad u terapiji održavanja u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi 375 mg/m² površine tijela jedanput svaka 2 mjeseca (počevši 2 mjeseca nakon zadnje doze uvodne terapije) do progresije bolesti ili najduže dvije godine (ukupno 12 infuzija).

- Relapsirajući/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Rituximab Biocadu terapiji održavanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi 375 mg/m² površine tijela jedanput svaka 3 mjeseca (počevši 3 mjeseca nakon zadnje doze uvodne terapije) do progresije bolesti ili najduže dvije godine (ukupno 8 infuzija).

Monoterapija

- Relapsirajući/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Rituximab Biocad u monoterapiji kod početnog liječenja odraslih bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na hemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon hemoterapije iznosi 375 mg/m² površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jedanput sedmično tokom četiri sedmice.

Kod ponovne primjene monoterapije lijekom Rituximab Biocadu bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na prethodno liječenje lijekom Rituximab Biocad u monoterapiji, preporučena doza iznosi 375 mg/m² površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jedanput sedmično tokom četiri sedmice (vidjeti dio 5.1).

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

Rituximab Biocad se treba davati u kombinaciji s CHOP hemoterapijom. Preporučena doza je 375 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se prvog dana svakog ciklusa hemoterapije nakon intravenske infuzije glukokortikoidne komponente CHOP-a, tokom 8 ciklusa. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rituximab Biocadu kombinaciji s drugim hemoterapijskim protokolima u liječenju difuznog ne-Hodgkinovog limfoma velikih B-stanica nisu ustanovljene.

Prilagodba doze tokom liječenja

Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka Rituximab Biocad. Kad se Rituximab Biocad primjenjuje u kombinaciji s hemoterapijom, moraju se primijeniti uobičajena smanjenja doze hemoterapijskih lijekova.

Hronična limfocitna leukemija

Za bolesnike s CLL-om preporučuje se profilaksa primjerenom hidratacijom i primjenom lijekova koji inhibiraju stvaranje mokraćne kiseline 48 sati prije početka terapije kako bi se smanjio rizik od sindroma lize tumora. U bolesnika s CLL-om koji imaju broj limfocita > 25 x 10⁹/l preporučuje se primjena prednizona/prednizolona u dozi od 100 mg intravenski neposredno prije infuzije lijeka Rituximab Biocad kako bi se smanjila stopa i težina akutne infuzijske reakcije i/ili sindroma otpuštanja citokina.

Preporučena doza lijeka Rituximab Biocad u kombinaciji s hemoterapijom za prethodno neliječene bolesnike i bolesnike koji nisu odgovorili na liječenje ili su u relapsu iznosi 375 mg/m² tjelesne površine

primijenjeno nultog dana prvog ciklusa liječenja, nakon čega slijedi 500 mg/m² tjelesne površine primijenjeno prvog dana svakog sljedećeg ciklusa, tokom ukupno 6 ciklusa. Hemoterapiju treba primijeniti nakon infuzije lijeka Rituximab Biocad.

Reumatoidni artritis

Bolesnici koji se liječe lijekom Rituximab Biocad moraju kod svake infuzije dobiti karticu s upozorenjima za bolesnika.

Ciklus liječenja lijekom Rituximab Biocad čine dvije intravenske infuzije od 1000 mg. Preporučena doza lijeka Rituximab Biocad je 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a potom drugih 1000 mg intravenskom infuzijom nakon dvije sedmice.

Potrebu za daljnjim ciklusima liječenja potrebno je procijeniti 24 sedmice nakon prethodnog ciklusa. Liječenje tada treba ponoviti ako je i dalje prisutna aktivna bolest, a u protivnom ga treba odgoditi dok se bolest ponovno ne aktivira.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže u roku od 16-24 sedmice od početnog liječenja. Nastavak terapije valja pažljivo razmotriti u bolesnika u kojih u tom razdoblju nema vidljivih znakova koristi terapije.

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

Bolesnici koji se liječe lijekom Rituximab Biocad moraju kod svake infuzije dobiti karticu s upozorenjima za bolesnika.

Preporučena doza lijeka Rituximab Biocad za poticanje remisije granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa iznosi 375 mg/m² tjelesne površine primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput sedmično tokom 4 sedmice (ukupno četiri infuzije).

U bolesnika s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom preporučuje se profilaksa pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii* tokom i nakon liječenja lijekom Rituximab Biocad, prema potrebi.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rituximab Biocadu djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od > 65 godina).

Način primjene

Pripremljenu otopinu lijeka Rituximab Biocad treba primijeniti intravenskom infuzijom kroz posebnu infuzijsku liniju. Ne smije se primijeniti brзом intravenskom injekcijom niti kao bolus.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave sindroma otpuštanja citokina (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima u kojih se pojave znakovi teških reakcija, posebno jaka dispneja, bronhospazam ili hipoksija, odmah treba prekinuti primjenu infuzije. Bolesnicima s ne-Hodgkinovim limfomom tada treba procijeniti stanje zbog mogućeg sindroma lize tumora, što uključuje odgovarajuće laboratorijske pretrage te radiološko snimanje grudnog koša radi otkrivanja moguće plućne infiltracije. Niti u jednog bolesnika infuziju ne treba ponovno započinjati dok ne nestanu svi simptomi i dok ne dođe do normalizacije laboratorijskih nalaza i rendgenološkog nalaza grudnog koša. Tada se može nastaviti infuzija, ali brzinom koja iznosi najviše polovinu brzine prethodne infuzije. Ako se iste teške nuspojave pojave i drugi put, treba ozbiljno razmotriti prekid liječenja ovisno o pojedinom slučaju.

Blage ili umjerene reakcije na infuziju (dio 4.8) obično se povlače nakon smanjenja brzine infuzije. Brzina infuzije može se povećati nakon poboljšanja simptoma.

Prva infuzija

Preporučena početna brzina infuzije je 50 mg/sat; nakon prvih 30 minuta može se povećavati za 50 mg/sat svakih 30 minuta, do najviše 400 mg/sat.

Daljnje infuzije

Sve indikacije

Sljedeće doze lijeka Rituximab Biocad mogu se dati početnom brzinom infuzije od 100 mg/sat, a brzina se može povećavati za 100 mg/sat u razmacima od 30 minuta, do najviše 400 mg/sat.

Samo reumatoidni artritis

Alternativni raspored primjene daljnjih infuzija većom brzinom

Ako bolesnici nisu razvili ozbiljnu reakciju na infuziju tokom prve ili neke od sljedećih infuzija doze od 1000 mg lijeka Rituximab Biocad primijenjene prema standardnom rasporedu primjene, druga ili sljedeće infuzije mogu se dati većom brzinom uz istu koncentraciju kao i u prethodnim infuzijama (4 mg/ml u volumenu od 250 ml). Infuzija se započinje brzinom od 250 mg/sat tokom prvih 30 minuta, a nastavlja brzinom od 600 mg/sat tokom sljedećih 90 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi bržu infuziju, opisani se raspored može primijeniti i u daljnjim infuzijama.

Bolesnicima koji boluju od klinički značajne kardiovaskularne bolesti, uključujući aritmije, ili su ranije imali ozbiljnu infuzijsku reakciju na bilo koju prethodnu biološku terapiju ili na rituksimab, ne smije se primijeniti brža infuzija.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije za primjenu kod ne-Hodgkinovog limfoma i hronične limfocitne leukemije

Preosjetljivost na aktivnu tvar, mišje proteine ili neku od ostalih pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

Kontraindikacije za primjenu kod reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa

Preosjetljivost na aktivnu tvar, mišje proteine ili neku od ostalih pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

Teško zatajenje srca (New York Heart Association stepen IV) ili teška nekontrolirana srčana bolest (vidjeti dio 4.4. za druge kardiovaskularne bolesti).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Rituximab Biocad 100 mg

Pomoćne tvari: Ovaj lijek sadrži 2,3 mmol (52,6 mg) natrija po bočici od 10 ml. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontrolisanim unosom natrija.

Rituximab Biocad 500 mg

Pomoćne tvari: Ovaj lijek sadrži 11,5 mmol (ili 263,2 mg) natrija po bočici od 50 ml. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontrolisanim unosom natrija.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Svim bolesnicima s reumatoidnim artritisom, granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji se liječe rituksimabom potrebno je uz svaku infuziju dati karticu s upozorenjima za bolesnika. Kartica sadrži važne informacije o sigurnosti za bolesnike, vezane uz potencijalno povećani rizik od infekcija, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML).

Nakon primjene rituksimaba prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom. Bolesnici se moraju redovito nadzirati zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML. Ako se sumnja na PML, daljnju primjenu treba prekinuti dok se PML ne isključi. Ljekar treba pregledati bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološki poremećaj, i ako je tako, upućuju li možda na PML. Ako je klinički indicirano, potrebno je razmotriti konzultaciju s neurologom.

Postoji li dvojba, treba razmotriti provođenje daljnjih pretraga, uključujući MR oslikavanje, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, ispitivanje cerebrospinalnog likvora na DNK JC virusa i ponavljanje neuroloških pretraga.

Ljekar treba posebnu pozornost pokloniti simptomima koji ukazuju na PML, a koje bolesnik ne mora primijetiti (npr. kognitivne, neurološke ili psihijatrijske simptome). Bolesnicima također treba savjetovati da obavijeste partnera ili njegovatelje o svojoj terapiji, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Ako se u bolesnika razvije PML, primjena rituksimaba mora se trajno obustaviti.

Opažena je stabilizacija ili poboljšanje ishoda nakon ponovne uspostave funkcije imunološkog sistema u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om. Ostaje nepoznato mogu li rano otkrivanje PML-a i prekid liječenja rituksimabom dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Ne-Hodgkinov limfom i Hronična limfocitna leukemija

Reakcije na infuziju

Primjena rituksimaba povezuje se s reakcijama na infuziju, koje mogu biti povezane s otpuštanjem citokina i/ili drugih hemijskih medijatora. Sindrom otpuštanja citokina možda se klinički neće moći razlikovati od akutnih reakcija preosjetljivosti.

Ovaj skup reakcija, koje uključuju sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora te anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti, opisuju se u nastavku.

Kod tih su reakcija bili karakteristični plućni događaji, a u nekim su slučajevima uključivale brzu lizu tumora te obilježja sindroma lize tumora, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (vidjeti dio 4.8).

Teški oblik sindroma otpuštanja citokina manifestuje se teškom dispnejom, često popraćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, urtikariju i angioedem. Taj sindrom može biti povezan s nekim osobinama sindroma lize tumora, primjerice hiperuricemijom, hiperkalijemijom, hipokalcijemijom, hiperfosfatemijom, akutnim zatajenjem bubrega, povišenom nivoom laktat dehidrogenaze (LDH), kao i s akutnim zatajenjem respiratornog sistema i smrću. Akutno zatajenje respiratornog sistema mogu pratiti poremećaji kao što su infiltracija plućnog intersticija ili edem pluća, koji su vidljivi na radiografskoj snimci grudnog koša. Taj se sindrom često javlja u roku od jednog do dva sata nakon početka primjene prve infuzije. Bolesnici s ranijom respiratornom insuficijencijom ili oni s tumorskim infiltratom na plućima imaju povećan rizik za lošiji ishod te ih treba liječiti s povećanim oprezom. U bolesnika u kojih se pojavi teški oblik sindroma otpuštanja citokina mora se odmah prekinuti primjena infuzije (vidjeti dio 4.2) i primijeniti agresivno simptomatsko liječenje. Budući da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti pogoršanje, takvi se bolesnici moraju pažljivo nadzirati sve dok se sindrom lize tumora i plućni infiltrat ne riješe ili povuku. Daljnje liječenje bolesnika nakon nestanka svih znakova i simptoma rijetko je rezultiralo ponavljanjem teškog oblika sindroma otpuštanja citokina.

Bolesnike s velikom zahvaćenošću tumorom ili visokim brojem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulirajućih zloćudnih stanica, kao što su bolesnici s CLL-om, u kojih može postojati povećan rizik od naročito teškog sindroma otpuštanja citokina, treba liječiti uz poseban oprez. Te bolesnike treba vrlo pažljivo nadzirati tokom cijeloga trajanja prve infuzije. U tih bolesnika treba razmotriti smanjenje brzine infuzije pri primjeni prve doze ili raspodjelu doziranja u dva dana tokom prvog ciklusa, ali i bilo kojeg sljedećeg ciklusa ako je broj limfocita i dalje $> 25 \times 10^9/l$.

U 77% bolesnika liječenih rituksimabom primijećene su nuspojave vezane uz primjenu infuzije (uključujući sindrom otpuštanja citokina praćen hipotenzijom i bronhospazmom u 10% bolesnika), vidjeti dio 4.8. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida infuzije rituksimaba i primjene antipiretika, antihistaminika te ponekad kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te po potrebi glukokortikoida. O teškim nuspojavama vidjeti u prethodnom odlomku o sindromu otpuštanja citokina.

Nakon intravenske primjene proteina bolesnicima prijavljene su anafilaktičke i druge reakcije preosjetljivosti. Za razliku od sindroma otpuštanja citokina, prave reakcije preosjetljivosti obično se pojavljuju nekoliko minuta nakon početka infuzije. Lijekovi za liječenje reakcija preosjetljivosti, kao što su epinefrin (adrenalin), antihistaminici i glukokortikoidi, moraju biti dostupni za brzu primjenu u slučaju alergijske reakcije tokom primjene rituksimaba. Klinička slika anafilaksije može nalikovati kliničkoj slici sindroma otpuštanja citokina (opisan prethodno). Reakcije koje se pripisuju preosjetljivosti prijavljene su rjeđe od onih vezanih uz otpuštanje citokina.

Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima obuhvaćale su infarkt miokarda, fibrilaciju atriya, plućni edem i akutnu reverzibilnu trombocitopeniju.

S obzirom da tokom primjene rituksimaba može doći do hipotenzije, potrebno je razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivne terapije 12 sati prije davanja infuzije.

Srčani poremećaji

U bolesnika liječenih rituksimabom pojavljivali su se angina pectoris, srčane aritmije poput undulacije i fibrilacije atriya, zatajenje srca i/ili infarkt miokarda. Stoga treba pomno nadzirati bolesnike koji u anamnezi imaju bolest srca i/ili kardiotskičnu hemoterapiju.

Hematološke toksičnosti

Iako rituksimab primijenjena u monoterapiji nema mijelosupresivan učinak, potreban je oprez kada se razmatra liječenje bolesnika s brojem neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $< 75 \times 10^9/l$ jer je kliničko iskustvo u liječenju takvih bolesnika ograničeno. Rituksimab je primijenjena u 21 bolesnika s autolognom transplantacijom koštane srži i drugim rizičnim skupinama bolesnika s pretpostavljenom smanjenom funkcijom koštane srži, a da nije došlo do mijelotoksičnosti.

Tokom terapije rituksimabom potrebno je redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku, uključujući broj neutrofila i trombocita.

Infekcije

Ozbiljne infekcije, uključujući one sa smrtnim ishodom, mogu se pojaviti tokom terapije rituksimabom (vidjeti dio 4.8). Rituksimab se ne smije primijeniti bolesnicima s aktivnom teškom infekcijom (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim infekcijama, vidjeti dio 4.3).

Ljekari trebaju biti oprezni ako razmatraju primjenu rituksimaba u bolesnika s anamnezom rekurentnih ili kroničnih infekcija ili postojećim stanjima koje ih mogu dodatno predisponirati za ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U osoba koje su primale rituksimab prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom. Većina je tih osoba bila izložena i citotoksičnoj hemoterapiji. Ograničeni podaci iz jednog ispitivanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim CLL-om ukazuju da liječenje rituksimabom može također pogoršati ishod primarne infekcije hepatitisom B. Sve bolesnike mora se prije početka liječenja rituksimabom testirati na virus hepatitisa B (HBV). Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih biljega, sukladno lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnim hepatitisom B ne smiju se liječiti rituksimabom. Bolesnici s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb)

trebaju prije početka liječenja konsultovati stručnjake za jetrene bolesti te ih treba nadzirati i liječiti sukladno lokalnim standardima s ciljem prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Nakon stavljanja rituksimaba u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika s NHL-om i CLL-om (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika primala je rituksimab u kombinaciji s hemoterapijom ili u postupku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja rituksimabom nije ispitivana u bolesnika s NHL-om i CLL-om pa se cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje. Bolesnici liječeni rituksimabom mogu primiti neživa cjepiva. Međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U nerandomiziranom ispitivanju, bolesnici u relapsu NHL-a niskog stepena malignosti koji su primali monoterapiju rituksimaba su u usporedbi sa zdravim neliječenim kontrolnim ispitanicima imali nižu stopu odgovora na cijepljenje antigenom tetanusa (16% u odnosu na 81%) i Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigenom (4% u odnosu na 76% kada se mjerilo više nego dvostruko povećanje titra antitijela). S obzirom na sličnost među bolestima, može se pretpostaviti da bi rezultati za bolesnike s CLL-om bili slični, ali to nije ispitivano u kliničkim ispitivanjima.

Srednja vrijednost titara antitijela na niz antigena (*Streptococcus pneumoniae*, influenza tipa A, zaušnjaci, rubela, varicela) prije terapije održala se najmanje 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom.

Kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonova sindroma, neke od njih sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). U slučaju takvog događaja, uz sumnju na povezanost s rituksimabom, liječenje se mora trajno prekinuti.

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

Bolesnici s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni metotreksatom

Primjena rituksimaba ne preporučuje se u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom jer nije utvrđen povoljan omjer koristi i rizika.

Reakcije povezane s infuzijom

Rituksimab se povezuje s reakcijama na infuziju, koje mogu biti posljedica otpuštanja citokina i/ili drugih hemijskih medijatora. Prije svake infuzije rituksimaba uvijek se mora primijeniti premedikacija koja sadrži analgetik/antipiretik i antihistaminik. Također se, radi smanjenja učestalosti i težine infuzijskih reakcija, prije svake infuzije rituksimaba u liječenju reumatoidnog artritisa mora primijeniti premedikacija glukokortikoidima (vidjeti dio 4.2 i dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Kod reumatoidnog artritisa je većina infuzijskih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima bila blage do umjerene težine. Najčešći simptomi bile su alergijske reakcije, kao što su glavobolja, svrbež, iritacija grla, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, osip, urtikarija, hipertenzija i vrućica. Općenito je udio bolesnika koji su imali neku reakciju povezanu s infuzijom bio veći nakon prve infuzije nego nakon druge infuzije u bilo kojem ciklusu liječenja. Incidenca reakcija povezanih s infuzijom smanjivala se u daljnjim ciklusima (vidjeti dio 4.8). Prijavljene reakcije obično su se povukle nakon smanjenja brzine infuzije ili prekida infuzije rituksimaba te primjene antipiretika, antihistaminika i povremeno kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te, po potrebi, glukokortikoida. Bolesnike s postojećim srčanim tegobama i one koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima treba strogo nadzirati. Ovisno o težini infuzijske reakcije i potrebnim intervencijama treba privremeno ili trajno prekinuti primjenu rituksimaba. U većini slučajeva infuzija se može nastaviti uz smanjenje brzine za 50% (npr. sa 100 mg/sat na 50 mg/sat) kada se simptomi u potpunosti povuku.

Lijekovi za liječenje reakcija preosjetljivosti, kao što su epinefrin (adrenalin), antihistaminici i glukokortikoidi, moraju biti dostupni za brzu primjenu u slučaju alergijske reakcije tokom primjene rituksimaba.

Nema podataka o sigurnosti rituksimaba u bolesnika s umjerenim zatajenjem srca (NYHA stepen III) ili teškom, nekontrolisanom bolešću srca i krvnih žila. U bolesnika liječenih rituksimabom primijećena je

pojava simptoma već postojeće ishemijske bolesti srca, poput angine pektoris te fibrilacija i undulacija atriya. Stoga se u bolesnika s anamnezom srčanih poremećaja i onih koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima prije liječenja rituksimabom mora razmotriti rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija kao posljedice reakcije na infuziju te ih se mora pažljivo nadzirati tokom liječenja. Budući da tokom infuzije rituksimaba može doći do hipotenzije, treba razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivne terapije 12 sati prije primjene infuzije rituksimaba.

Reakcije povezane s infuzijom u bolesnika s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom bile su slične onima opaženima u bolesnika s reumatoidnim artritisom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Srčani poremećaji

U bolesnika liječenih rituksimabom pojavljivali su se angina pektoris, srčane aritmije poput undulacije i fibrilacije atriya, zatajenje srca i/ili infarkt miokarda. Stoga se bolesnici s anamnezom bolesti srca moraju pažljivo nadzirati (vidjeti Reakcije povezane s infuzijom u gornjem tekstu).

Infekcije

S obzirom na mehanizam djelovanja rituksimaba i činjenicu da B stanice igraju važnu ulogu u održavanju normalnog imunološkog odgovora, nakon terapije rituksimaba bolesnici su izloženi povećanom riziku od infekcija (vidjeti dio 5.1). Ozbiljne infekcije, uključujući one sa smrtnim ishodom, mogu se pojaviti tokom terapije rituksimaba (vidjeti dio 4.8). Rituksimab se ne smije primijeniti bolesnicima s aktivnom teškom infekcijom (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim infekcijama, vidjeti dio 4.3) ili teško imunokompromitiranim bolesnicima (npr. kada su nivoi CD4 ili CD8 stanica vrlo niske). Ljekari trebaju biti oprezni ako razmatraju primjenu rituksimaba u bolesnika s anamnezom rekurentnih ili hroničnih infekcija ili postojećim bolestima koje ih mogu dodatno predisponirati za ozbiljne infekcije, primjerice hipogamaglobulinemijom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se prije početka liječenja rituksimabom odrediti nivoe imunoglobulina.

Bolesnike u kojih se pojave znakovi i simptomi infekcije nakon terapije rituksimabom treba odmah pregledati te odgovarajuće liječiti. Prije primjene sljedećeg ciklusa rituksimaba treba ponovno procijeniti stanje bolesnika kako bi se utvrdio potencijalni rizik od infekcija.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukopatije (PML) sa smrtnim ishodom nakon primjene rituksimaba u liječenju reumatoidnog artritisa i autoimunih bolesti uključujući sistemski lupus eritematosus (SLE) i vaskulitis.

Infekcije virusom hepatitisa B

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji su primali rituksimab prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući one sa smrtnim ishodom.

Sve bolesnike mora se prije početka liječenja rituksimabom testirati na virus hepatitisa B (HBV). Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih biljega, sukladno lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnim hepatitisom B ne smiju se liječiti rituksimabom. Bolesnici s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb) trebaju prije početka liječenja konzultirati stručnjake za jetrene bolesti te ih treba nadzirati i liječiti sukladno lokalnim standardima s ciljem prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Odgodena neutropenija

Treba određivati neutrofile u krvi prije svakog ciklusa rituksimaba, redovito tokom najduže 6 mjeseci nakon prestanka liječenja te po pojavi znakova ili simptoma infekcije (vidjeti dio 4.8).

Kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonova sindroma, neke od njih sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). U slučaju takvog događaja, uz sumnju na povezanost s rituksimabom, liječenje se mora trajno prekinuti.

Cijepljenje

Ljekari trebaju provjeriti bolesnikov status cijepljenja i slijediti važeće smjernice o cijepljenju prije terapije rituksimabom. Cijepljenje treba dovršiti najmanje 4 sedmice prije prve primjene rituksimaba.

Sigurnost cijepljenja živim virusnim cjepivima nakon terapije rituksimabom nije ispitivana. Stoga se ne preporučuje cijepljenje živim virusnim cjepivima za vrijeme primjene rituksimaba odnosno dok je prisutna deplecija B-stanica u perifernoj krvi.

Bolesnici liječeni rituksimabom mogu primiti neživa cjepiva. Međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U randomiziranom ispitivanju bolesnici s reumatoidnim artritisom koji su liječeni rituksimabom i metotreksatom imali su, u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo metotreksat, usporedive stope odgovora na antigen tetanusa (39% u odnosu na 42%), a umanjene stope odgovora na pneumokokno polisaharidno cjepivo (43% u odnosu na 82% za najmanje dva serotipa pneumokoknih antitijela) i KLH neoantigen (47% u odnosu na 93%), koji su primijenjeni 6 mjeseci nakon rituksimaba. Ako je potrebno cijepljenje neživim cjepivom tokom rituksimaba, ono se mora dovršiti najmanje 4 sedmice prije početka sljedećeg ciklusa rituksimaba.

Sveukupno iskustvo s ponavljanim ciklusima rituksimaba tokom godine dana u liječenju reumatoidnog artritisa pokazalo je da su udjeli bolesnika s pozitivnim titrom antitijela protiv *S. pneumoniae*, influence, zaušnjaka, rubele, varicele i toksoida tetanusa općenito bili slični udjelima na početku liječenja.

Istovremena/sekvencijska primjena drugih DMARD-a u liječenju reumatoidnog artritisa

Istovremena primjena lijeka rituksimaba i antireumatskih lijekova koji nisu navedeni u poglavljima o indikaciji i doziranju za reumatoidni artritis se ne preporučuje.

Premalo je podataka iz kliničkih ispitivanja da bi se u potpunosti mogla procijeniti sigurnost sekvencijske primjene drugih DMARD-a (uključujući TNF-inhibitore i ostale biološke lijekove) nakon rituksimaba (vidjeti dio 4.5). Dostupni podaci pokazuju da je stopa klinički značajnih infekcija nepromijenjena kada se ti lijekovi primjenjuju u bolesnika koji su prethodno liječeni rituksimabom.

Ipak, bolesnike je potrebno pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi infekcije ako se nakon terapije rituksimabom koriste biološki lijekovi i/ili DMARD-i.

Zloćudne bolesti

Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Na temelju ograničenog iskustva s rituksimabom u bolesnika s reumatoidnim artritisom (vidjeti dio 4.8), trenutno dostupni podaci ne ukazuju na povećan rizik od zloćudnih bolesti. Ipak, za sada se ne može isključiti mogući rizik za razvoj solidnih tumora.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Trenutno su dostupni ograničeni podaci o mogućim interakcijama drugih lijekova s rituksimabom.

U bolesnika s CLL-om čini se da istovremena primjena rituksimaba nije utjecala na farmakokinetiku fludarabina niti ciklofosfamida. Isto tako, nije uočeno da fludarabin i ciklofosamid utiču na farmakokinetiku rituksimaba.

Istovremena primjena s metotreksatom nije imala utjecaja na farmakokinetiku rituksimaba u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

U bolesnika s titrima ljudskog antimišjeg antitijela ili ljudskog antikimeričnog antitijela (engl. Human Anti-Mouse Antibody/Human Anti-Chimeric Antibody, HAMA/HACA) mogu nastupiti alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti prilikom primjene drugih dijagnostičkih ili terapijskih monoklonskih antitijela.

Nakon primjene rituksimaba 283 bolesnika s reumatoidnim artritisom nastavila su terapiju nekim biološkim DMARD-om. U tih je bolesnika stopa klinički značajnih infekcija za vrijeme primjene rituksimaba iznosila 6,01 na 100 bolesnik-godina, u usporedbi s 4,97 na 100 bolesnik-godina nakon primjene biološkog DMARD-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog dugog vremena zadržavanja rituksimaba u bolesnika s deplecijom B-stanica, žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tokom i 12 mjeseci nakon terapije lijekom Rituximab Biocad.

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljicu barijeru.

Nivoi B-stanica u ljudske novorođenčadi nakon izloženosti majke lijeku Rituximab Biocad nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje odgovarajući i dobro kontrolirani podaci iz ispitivanja u trudnica, no u neke dojenčadi čije su majke tokom trudnoće bile izložene lijeku Rituximab Biocad prijavljene su prolazna deplecija B-stanica i limfocitopenija. Slični su učinci primijećeni i u istraživanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Zbog tih se razloga Rituximab Biocad ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist od liječenja nadilazi potencijalni rizik.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rituksimab u majčino mlijeko u ljudi. No, budući da se majčin IgG izlučuje u majčino mlijeko, a rituksimab je otkriven u mlijeku majmunica u laktaciji, žene ne smiju dojiti tokom liječenja lijekom Rituximab Biocad ni idućih 12 mjeseci nakon liječenja.

Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke rituksimaba na reproduktivne organe.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o uticaju lijeka Rituximab Biocad na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, iako farmakološka aktivnost i dosad prijavljene nuspojave ukazuju na to da Rituximab Biocad ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Iskustva s primjenom u ne-Hodgkinovu limfomu i hroničnoj limfocitnoj leukemiji

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil rituksimaba u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i CLL-a temelji se na podacima o bolesnicima koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Ti su bolesnici liječeni rituksimabom u monoterapiji (početno liječenje ili terapija održavanja nakon početnog liječenja) ili u kombinaciji s hemoterapijom.

Najčešće opažene nuspojave u bolesnika liječenih rituksimabom bile su reakcije povezane s infuzijom, koje su se u većine bolesnika pojavile pri prvoj infuziji. Incidenca simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjuje u sljedećim infuzijama te nakon osam doza rituksimaba iznosi manje od 1%.

Infekcije (pretežno bakterijske i virusne) nastupile su tokom kliničkih ispitivanja u približno 30-55% bolesnika s NHL-om te u 30-50% bolesnika tokom kliničkog ispitivanja bolesnika s CLL-om.

Najčešće prijavljene ili opažene ozbiljne nuspojave bile su:

- reakcije povezane s infuzijom (uključujući sindrom otpuštanja citokina i sindrom lize tumora), vidjeti dio 4.4
- infekcije, vidjeti dio 4.4
- kardiovaskularni događaji, vidjeti dio 4.4.

Druge prijavljene ozbiljne nuspojave uključuju reaktivaciju hepatitisa B i PML (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava prijavljenih pri primjeni rituksimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s hemoterapijom sažeta je u Tablici 1. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često (\geq

1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave koje su uočene samo tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i za koje nije moguće procijeniti učestalost svrstane su u kategoriju „nepoznato“.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s NHL-om i CLL-om koji su rituksimab primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji s hemoterapijom

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije, virusne infekcije, *bronhitis	sepsa, *upala pluća, *febrilna infekcija, *herpes zoster, *infekcija respiratornog sistema, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, *akutni bronhitis, *sinusitis, hepatitis B1		ozbiljne virusne infekcije 2, Pneumocystis jirovecii	PML	
Poremećaj i krvi i limfnog sistema	neutropenija, leukopenija, *febrilna neutropenija, *trombocitopenija	anemija, *pancitopenija, *granulocitopenija	poremećaji zgrušavanja, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija		prolazno povećanje serumskog nivoa IgM-a ³	odgođena neutropenija ³
Poremećaj i imunološkog sistema	reakcije povezane s infuzijom, angioedem	preosjetljivost		anafilaksija	sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina ⁴ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana s infuzijom ⁴
Poremećaj i metabolizma i prehrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećana Nivo LDH-a, hipokalcijem				

		ija				
Psihijatrijski poremećaji			depresija, nervoza			
Poremećaji živčanog sistema		parestezija, hipoestezija, agitacija, nesanica, vazodilatacija, omaglica, anksioznost	disgeuzija		periferna neuropatija, paraliza facijalnog živca ⁵	kranijalna neuropatija, gubitak drugih osjeta ⁵
Poremećaji oka		poremećaj u izlučivanju suza, konjunktivitis			težak gubitak vida ⁵	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u ušima				gubitak sluha ⁵
Srčani Poremećaji		*infarkt miokarda ^{4 i 6} , aritmija, *fibrilacija atrijska, tahikardija, *srčani poremećaj	*zatajenje lijeve klijetke, *supraventrikularna tahikardija, *ventrikularna tahikardija, *angina, *ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji ^{4 i 6}	zatajenje srca ^{4 i 6}	
Krvožilni Poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklastični vaskulitis	
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja		bronhospazam ⁴ , bolest respiratornog sistema, bol u prsima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća ⁷	zatajenje respiratornog sistema ⁴	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sistema	mučnina	povraćanje, proljev, bol u abdomenu,	povećanje abdomena		gastrointestinalna perforacija ⁷	

		disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla				
Poremećaj i kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip, +alopecija	urtikarija, znojenje, noćno znojenje, +poremećaj kože			teške bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁷	
Poremećaj i mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		hipertonija, mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaj i bubrega i mokraćnog sistema	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, crvenilo uz osjećaj vrućine, opća slabost, sindrom prehlade, +umor, +drhtavica, +zatajenje više organa ⁴	bol na mjestu infuzije			
Pretrage	smanjen nivo IgG-a					
<p>Za svaku se nuspojavu izračun učestalosti temelji na reakcijama svih stepena težine (od blagih do teških), osim za nuspojave označene znakom „+“, za koje se izračun učestalosti temelji samo na teškim reakcijama (stepen ≥ 3 prema općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak). Prijavljena je samo najveća učestalost primijećena tokom ispitivanja.</p> <p>¹ uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost se temelji na R-FC režimu u relapsirajućem/refraktornom CLL-u</p> <p>² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.</p> <p>³ Vidjeti i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku.</p> <p>⁴ Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom.</p> <p>⁵ Znakovi i simptomi kranijalne neuropatije. Pojavili su se u različito vrijeme do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja rituksimabom.</p> <p>⁶ Primijećeno najčešće u bolesnika s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotskičnom hemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom.</p>						

Sljedeće su nuspojave prijavljene tokom kliničkih ispitivanja, no njihova je incidenca bila slična ili manja u skupinama koje su primale rituksimab u odnosu na kontrolne skupine: hematotoksičnost, neutropenijska infekcija, infekcija mokraćnih puteva, poremećaj osjeta, vrućica. Znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije povezane s infuzijom prijavljeni su u više od 50% bolesnika u kliničkim ispitivanjima, a uglavnom su primijećeni za vrijeme prve infuzije, obično tokom prvih sat ili dva. Simptomi su najčešće obuhvaćali vrućicu, zimicu i tresavicu. Ostali simptomi obuhvaćali su crvenilo uz osjećaj vrućine, angioedem, bronhospazam, povraćanje, mučninu, urtikariju/osip, umor, glavobolju, iritaciju grla, rinitis, svrbež, bol, tahikardiju, hipertenziju, hipotenziju, dispneju, dispepsiju, asteniju te obilježja sindroma lize tumora. Teške reakcije povezane s infuzijom (npr. bronhospazam i hipotenzija) pojavile su se u najviše 12% slučajeva. Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima bile su infarkt miokarda, fibrilacija atrijske, plućni edem i akutna reverzibilna trombocitopenija. Pogoršanja već postojećih srčanih bolesti, npr. angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca, ili teški srčani poremećaji (zatajenje srca, infarkt miokarda, fibrilacija atrijske), plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina, zatajenje bubrega i zatajenje respiratornog sistema prijavljeni su s manjom ili nepoznatom učestalošću. Incidenca pojave simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjila u narednim infuzijama te je do osmog ciklusa terapije koja je sadržavala rituksimab iznosila < 1%.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Rituksimab uzrokuje depleciju B-stanica u oko 70-80% bolesnika, ali se povezuje sa smanjenim nivoom serumskih imunoglobulina samo kod malog broja bolesnika.

Lokalizirane infekcije kandidom te herpes zoster u randomiziranim su ispitivanjima prijavljeni s većom incidencom u skupinama koje su primale rituksimab. Teške infekcije prijavljene su u oko 4% bolesnika liječenih monoterapijom rituksimabom. Tokom terapije održavanja rituksimabom u trajanju do 2 godine primijećena je veća sveukupna učestalost infekcija, uključujući infekcije stepena 3 i 4, u usporedbi s opservacijskom skupinom. Nije zabilježena kumulativna toksičnost u smislu infekcija prijavljenih tokom dvogodišnje terapije. Nadalje, tokom liječenja rituksimabom prijavljene su druge ozbiljne virusne infekcije, bilo da se radi o novima, reaktivaciji ili egzacerbaciji postojećih infekcija, od kojih su neke imale smrtni ishod. Većina je bolesnika primala rituksimab u kombinaciji s hemoterapijom ili u sklopu presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Primjeri takvih ozbiljnih virusnih infekcija su infekcije izazvane herpes virusima (citomegalovirus, varicela zoster virus i herpes simpleks virus), JC virusom (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)) te virusom hepatitisa C. Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih u bolesnika koji su primali rituksimab u kombinaciji s citotoksičnom hemoterapijom. U bolesnika s relapsirajućim/refraktornim CLL-om incidenca hepatitisa B infekcije stepena 3/4 (reaktivacija i primarna infekcija) iznosila je 2% kod primjene R-FC terapije u odnosu na 0% kod primjene FC terapije. Progresija Kaposijeva sarkoma primijećena je u bolesnika izloženih rituksimabu koji su imali Kaposijev sarkom prije početka liječenja. Ovi su se slučajevi pojavili kod liječenja u neodobrenim indikacijama, a većina je bolesnika bila HIV pozitivna.

Hematološke nuspojave

U kliničkim ispitivanjima primjene rituksimaba u monoterapiji kroz 4 sedmice hematološki poremećaji su se pojavili u manjem broja bolesnika i obično su bili blagi i reverzibilni. Teška neutropenija (stepen 3/4) prijavljena je u 4,2%, anemija u 1,1%, a trombocitopenija u 1,7% bolesnika. Tokom terapije održavanja rituksimabom u trajanju do najviše dvije godine leukopenija (5% u odnosu na 2%, stepen 3/4) i neutropenija (10% u odnosu na 4%, stepen 3/4) su prijavljene učestalije nego u opservacijskoj skupini. Incidenca trombocitopenije bila je niska (< 1%, stepen 3/4) i nije se razlikovala između dviju skupina. Za vrijeme liječenja u ispitivanjima rituksimaba u kombinaciji s hemoterapijom obično su s većom učestalošću u usporedbi s primjenom samo hemoterapije prijavljene: leukopenija stepena 3/4 (R-CHOP 88% u odnosu na CHOP 79%, R-FC 23% u odnosu na FC 12%), neutropenija (R-CVP 24% u odnosu na CVP 14%; R-CHOP 97% u odnosu na CHOP 88%, R-FC 30% u odnosu na FC 19% u prethodno neliječenom CLL-u) i pancitopenija (R-FC 3% u odnosu na FC 1% u prethodno neliječenom CLL-u). Međutim, veća incidenca neutropenije u bolesnika liječenih rituksimabom i hemoterapijom nije bila povezana s većom incidencom infekcija i infestacija u usporedbi s bolesnicima liječenima samo hemoterapijom. Ispitivanjima prethodno neliječenog i relapsirajućeg/refraktornog CLL-a utvrdilo se da

je u do 25% bolesnika koji su primali R-FC neutropenija bila produžena (definirano kao broj neutrofila koji je ostao niži od $1 \times 10^9/l$ između 24. i 42. dana od posljednje doze) ili se pojavila kasnije (definirano kao broj neutrofila niži od $1 \times 10^9/l$ nakon više od 42 dana od posljednje doze u bolesnika koji ranije nisu imali produženu neutropeniju ili u onih koji su se oporavili prije 42. dana) nakon liječenja rituksimabom u kombinaciji s FC-om. Nije prijavljena različita incidenca anemije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva odgođene neutropenije koja se pojavila nakon više od četiri sedmice od posljednje infuzije rituksimaba. U ispitivanju prve linije liječenja CLL-a, bolesnici u stadiju C bolesti prema Binetovoj klasifikaciji koji su primali R-FC imali su više nuspojava u usporedbi s onima koji su primali FC (R-FC 83% u odnosu na FC 71%). U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog CLL-a trombocitopenija stepena 3/4 prijavljena je u 11% bolesnika u skupini koja je primala R-FC u usporedbi s 9% bolesnika u skupini koja je primala FC.

U ispitivanjima primjene lijeka rituksimaba u bolesnika s Waldenstromovom makroglobulinemijom primijećena su prolazna povećanja serumskog nivoa IgM-a nakon početka liječenja, što može biti povezano s hiperviskoznošću i srodnim simptomima. Prolazno povećanje nivoa IgM-a obično se vratilo barem na početni nivo u roku od 4 mjeseca.

Kardiovaskularne nuspojave

Kardiovaskularne reakcije tokom kliničkih ispitivanja monoterapije rituksimabom prijavljene su u 18,8% bolesnika, pri čemu su najčešće reakcije bile hipotenzija i hipertenzija. Prijavljeni su i slučajevi aritmije stepena 3 ili 4 (uključujući ventrikularnu i supraventrikularnu tahikardiju) te angine pektoris za vrijeme infuzije. Tokom terapije održavanja incidenca srčanih poremećaja stepena 3/4 bila je slična u bolesnika liječenih rituksimabom i onih u opservacijskoj skupini. Srčani događaji su prijavljeni kao ozbiljne nuspojave (uključujući fibrilaciju atriya, infarkt miokarda, zatajenje lijeve klijetke i ishemiju miokarda) u 3% bolesnika liječenih rituksimabom u usporedbi s < 1% bolesnika u opservacijskoj skupini. U ispitivanjima primjene rituksimaba u kombinaciji s hemoterapijom incidenca pojave srčanih aritmija stepena 3 i 4, uglavnom supraventrikularnih aritmija kao što su tahikardija i undulacija/fibrilacija atriya, bila je veća u skupini liječenoj kombinacijom R-CHOP (14 bolesnika, 6,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala CHOP (3 bolesnika, 1,5%). Sve su se te aritmije pojavile vezano uz infuziju rituksimaba ili su bile povezane s predisponirajućim stanjima kao što su vrućica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeća bolest respiratornog i kardiovaskularnog sistema. Nisu primijećene razlike između skupina koje su primale R-CHOP odnosno CHOP s obzirom na incidencu drugih srčanih poremećaja stepena 3 i 4, uključujući zatajenje srca, bolesti miokarda i manifestacije koronarne arterijske bolesti. U CLL-u je ukupna incidenca srčanih poremećaja stepena 3 ili 4 bila niska i u ispitivanju prve linije liječenja (4% R-FC, 3% FC) i u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (4% R-FC, 4% FC).

Respiratorni sistem

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, neki sa smrtnim ishodom.

Neurološki poremećaji

Tokom razdoblja liječenja (razdoblje uvodnog liječenja koje se sastojalo od primjene R-CHOP tokom najviše osam ciklusa) četvero bolesnika (2%) iz R-CHOP skupine, svi s kardiovaskularnim faktorima rizika, doživjelo je cerebrovaskularnu tromboemboliju tokom prvog ciklusa liječenja. Nije bilo razlika u učestalosti drugih tromboembolijskih događaja među liječenim skupinama. Nasuprot tome, u CHOP skupini su tri bolesnika (1,5%) doživjela cerebrovaskularne događaje, i to u razdoblju praćenja nakon liječenja. U CLL-u je ukupna incidenca poremećaja nervnog sistema stepena 3 ili 4 bila niska i u ispitivanju prve linije liječenja (4% R-FC, 4% FC) i u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (3% R-FC, 3% FC).

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (engl. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) odnosno sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS). Znakovi i simptomi obuhvaćali su smetnje vida, glavobolju, epileptičke napadaje i promijenjeno mentalno stanje, uz pridruženu hipertenziju ili bez nje. Dijagnozu PRES/RPLS treba potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za PRES/RPLS, uključujući osnovnu bolest bolesnika, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemoterapiju.

Gastrointestinalni poremećaji

U bolesnika koji su primali rituksimab za liječenje ne-Hodgkinova limfoma zabilježene su gastrointestinalne perforacije, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. U većini tih slučajeva rituksimab je primijenjena u kombinaciji s hemoterapijom.

Nivoi IgG-a

U kliničkom ispitivanju terapije održavanja lijekom rituksimabom u relapsirajućem/refraktornom folikularnom limfomu, medijan vrijednosti IgG-a nakon početne terapije bio je ispod donje granice normalnih vrijednosti (< 7 g/l) i u opservacijskoj skupini i u skupini koja je primala rituksima. U opservacijskoj se skupini medijan vrijednosti IgG-a potom povisio iznad donje granice normalnih vrijednosti, dok je u skupini koja je primala rituksimab ostao nepromijenjen. Udio bolesnika s nivoom IgG-a ispod donje granice normalnih vrijednosti bio je oko 60% u skupini koja je primala rituksimaba tokom cjelokupnog dvogodišnjeg razdoblja liječenja, dok se u opservacijskoj skupini smanjio (36% nakon 2 godine).

Zabilježen je mali broj spontanih i u literaturi opisanih slučajeva hipogamaglobulinemije u pedijatrijskih bolesnika liječenih rituksimabom, od kojih su neki bili teški i zahtijevali dugotrajnu supstitucijsku terapiju imunoglobulinima. Posljedice dugotrajne deplecije B stanica u pedijatrijskih bolesnika nisu poznate.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo su rijetko prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonov sindrom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Podskupine bolesnika - monoterapija rituksimabom

Stariji bolesnici (≥ 65 godina):

Incidenca nuspojava svih stepena i nuspojava stepena 3/4 bila je slična u starijih i mlađih bolesnika (< 65 godina).

Prošireni tumori

U bolesnika s proširenim tumorima incidenca nuspojava stepena 3/4 bila je veća nego u bolesnika bez proširenih tumora (25,6% u odnosu na 15,4%). Incidenca nuspojava bilo kojeg stepena bila je slična u tim dvjema skupinama.

Ponovno liječenje

Postotak bolesnika koji su prijavili nuspojave nakon ponovnog liječenja dodatnim ciklusima lijeka rituksimaba bio je sličan postotku bolesnika koji su prijavili nuspojave nakon početnog liječenja (nuspojave svih stepena i nuspojave stepena 3/4).

Podskupine bolesnika - liječenje rituksimabom u kombinaciji

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Incidenca hematoloških i limfatičkih nuspojava stepena 3/4 bila je veća u starijih bolesnika u usporedbi s mlađim bolesnicima (< 65 godina) s prethodno neliječenim ili relapsirajućim/refraktornim CLL-om.

Iskustva s primjenom u reumatoidnom artritisu

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil rituksimaba u reumatoidnom artritisu temelji se na podacima o bolesnicima iz kliničkih ispitivanja i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet.

Sigurnosni profil rituksimaba u bolesnika sa srednje teškim ili teškim reumatoidnim artritisom (RA) sažeto je prikazan u nastavku. U kliničkim je ispitivanjima više od 3100 bolesnika primilo barem jedan ciklus liječenja, a praćeni su u razdobljima od 6 mjeseci do više od 5 godina; približno 2400 bolesnika primilo je dva ili više ciklusa liječenja dok je više od 1000 bolesnika primilo pet ili više ciklusa. Informacije o sigurnosti prikupljene nakon stavljanja lijeka u promet odražavaju očekivani profil nuspojava koji je bio vidljiv u kliničkim ispitivanjima rituksimaba (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici su primali 2 x 1000 mg rituksimaba u razmacima od dvije sedmice kao dodatak metotreksatu (10 do 25 mg na sedmica). Infuzije rituksimaba primjenjivane su nakon intravenske infuzije 100 mg metilprednizolona; bolesnici su također peroralno primali prednizon u trajanju od 15 dana.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su popisane u Tablici 2. Kategorije učestalosti definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće nuspojave koje se smatraju posljedicom primjene rituksimaba bile su reakcije povezane s infuzijom. Ukupna incidenca reakcija povezanih s infuzijom u kliničkim ispitivanjima bila je 23% nakon prve infuzije te se smanjivala s narednim infuzijama. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom bile su manje česte (0,5% bolesnika) i pretežno su uočene tokom početnog ciklusa. Uz nuspojave rituksimaba zabilježene u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.4) i reakcija nalik serumskoj bolesti.

Tablica 2 Sažetak nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali rituksimab

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih respiratornih puteva, infekcije mokraćnih puteva	bronhitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B
Poremećaji krvi i limfnog sistema		neutropenija ¹		Odgođena neutropenija ²	reakcija nalik serumskoj bolesti
Srčani poremećaji				Angina pektoris, fibrilacija atrijska, zatajenje srca, infarkt miokarda	undulacija atrijska
Poremećaji imunološkog sistema	³ reakcije povezane s infuzijom (hipertenzija, mučnina, osip, vrućica, svrbež, urtikarija, iritacija grla, navale vrućine, hipotenzija, rinitis, tresavica, tahikardija, umor, bol u ustima i ždrijelu, periferni edem, eritem)		³ reakcije povezane s infuzijom (generalizirani edem, bronhospazam, piskanje, edem larinksa, angioneurotski edem, opći svrbež, anafilaksija, anafilaktoidna reakcija)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
Poremećaji metabolizma i		hiperkolesterolemija			

prehrane					
Poremećaji živčanog sistema	glavobolja	parestezija, migrena, omaglica, išijas			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
Psijihijatrijski poremećaji		depresija, tjeskoba			
Poremećaji probavnog sistema		dispepsija, proljev, gastroezofagealni refluks, vrijed usta, bol u gornjem abdomenu			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema		artralgija/bol u kostima i mišićima, osteoartritis, burzitis			
Pretrage	sniženi nivoi IgM-a ⁴	Sniženi nivoi IgG-a ⁴			
<p>¹ Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju laboratorijskih vrijednosti prikupljenih tokom rutinskih laboratorijskih kontrola u kliničkim ispitivanjima</p> <p>² Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet.</p> <p>³ Reakcije koje se javljaju tokom ili u roku od 24 sata od infuzije. Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti kao posljedica preosjetljivosti i/ili mehanizma djelovanja.</p> <p>⁴ Uključuje opažanja zabilježena tokom rutinskih laboratorijskih kontrola.</p> <p>⁵ Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom</p>					

Višestruki ciklusi liječenja

Višestruki ciklusi liječenja povezani su sa sličnim profilom nuspojava kao i nakon prve izloženosti. Stopa učestalosti svih nuspojava nakon prve izloženosti rituksimabu bila je najveća tokom prvih 6 mjeseci, a potom se smanjivala. Za to su uglavnom zaslužne reakcije povezane s infuzijom (najčešće tokom prvog ciklusa liječenja), egzacerbacija reumatoidnog artritisa i infekcije jer su se sve one javljale češće tokom prvih 6 mjeseci liječenja.

Reakcije povezane s infuzijom

Najčešće nuspojave nakon primitka rituksimaba u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije povezane s infuzijom (vidjeti Tablicu 2). Od 3189 bolesnika liječenih rituksimabom, njih je 1135 (36%) imalo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom, a 733/3189 (23%) bolesnika imalo je reakciju povezanu s infuzijom nakon prve infuzije pri prvom izlaganju rituksimabu. Incidenca pojave reakcija povezanih s infuzijom smanjuje se u svim narednim infuzijama. Manje od 1% (17/3189) bolesnika u kliničkim ispitivanjima imalo je ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene reakcije povezane s infuzijom 4. stepena prema općim kriterijima toksičnosti (engl. Common Toxicity Criteria, CTC) kao ni smrtni slučajevi povezani s infuzijom. Udio događaja 3. stepena prema CTC kriterijima i reakcija povezanih s infuzijom koje su dovele do prekida liječenja smanjivao se nakon svakog ciklusa i takvi su događaji bili su rijetki od 3. ciklusa nadalje. Prethodna intravenska primjena glukokortikoida značajno je smanjila incidencu i težinu reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom.

U ispitivanju osmišljenom da ocijeni sigurnost primjene brže infuzije rituksimaba u bolesnika s reumatoidnim artritisom, bolesnici s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom koji nisu

imali ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom tokom ili unutar 24 sata od prve ispitivane infuzije smjeli su primiti 2-satnu intravensku infuziju rituksimaba. U ispitivanje nisu mogli biti uključeni bolesnici koji su u anamnezi imali ozbiljnu infuzijsku reakciju na neki biološki lijek za reumatoidni artritis. Incidenca, vrste i težina reakcija povezanih s infuzijom bile su u skladu s onima primijećenima u ranijim ispitivanjima. Nisu opažene ozbiljne reakcije povezane s infuzijom.

Opis odabranih nuspojava Infekcije

Ukupna stopa infekcija iznosila je približno 94 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali rituksimab. Infekcije su većinom bile blage do umjerene i uglavnom infekcije gornjih respiratornih i mokraćnih puteva. Incidenca infekcija koje su bile ozbiljne ili zahtijevale i.v. primjenu antibiotika iznosila je otprilike 4 na 100 bolesnik-godina. Stopa ozbiljnih infekcija nije se značajno povećala nakon višestrukih ciklusa rituksimaba. Tokom kliničkih ispitivanja prijavljene su infekcije donjih respiratornih puteva (uključujući upalu pluća), a incidenca im je bila slična u skupinama koje su primale rituksimab i u kontrolnim skupinama.

Nakon primjene rituksimaba u liječenju autoimunih bolesti prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. To uključuje primjenu u reumatoidnom artritisu i neodobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti kao što su sistemski lupus eritematosus i vaskulitis.

U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom koji primaju rituksimab u kombinaciji s citotoksičnom hemoterapijom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (vidjeti ne-Hodgkinov limfom). Reaktivacija infekcije hepatitisom B prijavljena je vrlo rijetko u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji primaju rituksimab (vidjeti dio 4.4.).

Kardiovaskularne nuspojave

Ozbiljne srčane nuspojave prijavljene su po stopi od 1,3 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih rituksimabom u usporedbi s 1,3 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo. Udio bolesnika koji su doživjeli srčane nuspojave (sve ili samo ozbiljne) nije se povećao tokom višestrukih ciklusa.

Neurološki događaji

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (engl. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) odnosno sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS). Znakovi i simptomi obuhvaćali su smetnje vida, glavobolju, epileptičke napadaje i promijenjeno mentalno stanje, uz pridruženu hipertenziju ili bez nje. Dijagnozu PRES/RPLS treba potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za PRES/RPLS, uključujući osnovnu bolest bolesnika, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemoterapiju.

Neutropenija

Tokom liječenja rituksimabom zabilježeni su slučajevi neutropenije koji su većinom bili prolazni te blagog do umjerenog intenziteta. Neutropenija se može javiti i nekoliko mjeseci nakon primjene rituksimaba (vidjeti dio 4.4.).

U placebo kontrolisanim razdobljima kliničkih ispitivanja u 0,94% (13/1382) bolesnika liječenih rituksimabom te 0,27% (2/731) bolesnika koji su primali placebo razvila se teška neutropenija.

Neutropenija, uključujući slučajeve teške odgođene i perzistentne neutropenije, je prijavljena rijetko nakon stavljanja lijeka u promet, a neki od prijavljenih slučajeva bili su povezani sa smrtonosnim infekcijama.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo su rijetko prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonov sindrom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Odstepena laboratorijskih nalaza

U bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih rituksimabom zabilježena je hipogamaglobulinemija (IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti). Nakon sniženja nivo IgG-a ili IgM-a nije se povećala stopa ukupnih infekcija niti ozbiljnih infekcija (vidjeti dio 4.4.).

Zabilježen je mali broj spontanih i u literaturi opisanih slučajeva hipogamaglobulinemije u pedijatrijskih bolesnika liječenih rituksimabom, od kojih su neki bili teški i zahtijevali dugotrajnu supstitucijsku terapiju imunoglobulinima. Posljedice dugotrajne deplecije B stanica u pedijatrijskih bolesnika nisu poznate.

Iskustva s primjenom kod granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa

U kliničkom ispitivanju kod granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa 99 bolesnika je liječeno rituksimabom (375 mg/m² jedanput sedmično tokom 4 sedmice) i glukokortikoidima (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 3 su sve nuspojave koje su se javile s incidencom od $\geq 5\%$ u skupini koja je primala rituksimab.

Tablica 3 Nuspojave koje su u 6 mjeseci nastupile u $\geq 5\%$ bolesnika koji su primali rituksimab i s većom učestalošću nego u usporednoj skupini u pivotalnom kliničkom ispitivanju

Organski sistem Nuspojava	Rituksimab (n=99)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
trombocitopenija	7%
Poremećaji probavnog sistema	
proljev	18%
dispepsija	6%
konstipacija	5%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
periferni edem	16%
Poremećaji imunološkog sistema	
sindrom otpuštanja citokina	5%
Infekcije i infestacije	
infekcije mokraćnih puteva	7%
bronhitis	5%
herpes zoster	5%
nazofaringitis	5%
Pretrage	
sniženi nivoi hemoglobina	6%
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hiperkalijemija	5%
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
grčevi mišića	18%
artralgija	15%
bol u leđima	10%
mišićna slabost	5%
bol u kostima i mišićima	5%
bol u udovima	5%
Poremećaji živčanog sistema	
omaglica	10%
tremor	10%
Psihijatrijski poremećaji	
nesanica	14%
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja	
kašalj	12%
dispneja	11%
epistaksa	11%
kongestija nosa	6%

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
akne	7%
Krvožilni poremećaji	
hipertenzija	12%
crvenilo praćeno osjećajem vrućine	5%

Odabrane nuspojave

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkom ispitivanju u indikacijama GPA i MPA reakcije povezane s infuzijom su definirane kao bilo koji štetni događaj koji je nastupio unutar 24 sata od infuzije i koji je ispitivač populacije u ispitivanju sigurnosti lijeka smatrao povezanim s infuzijom. Devedeset i devet je bolesnika liječeno rituksimabom i 12% ih je imalo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom. Sve su infuzijske reakcije bile 1. ili 2. stepena prema CTC kriterijima. Najčešće infuzijske reakcije bile su sindrom otpuštanja citokina, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, iritacija grla i tremor. Rituksimab se primjenjivalo u kombinaciji s intravenskim glukokortikoidima, što može smanjiti incidencu i težinu tih događaja.

Infekcije

U 99 bolesnika liječenih rituksimabom ukupna stopa infekcija iznosila je približno 237 na 100 bolesnik-godina (95% CI 197 - 285) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene i uglavnom su obuhvaćale infekcije gornjih respiratornih puteva, herpes zoster i infekcije mokraćnih puteva. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je približno 25 na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u skupini koja je primala rituksimab bila je upala pluća, s učestalošću od 4%.

Zloćudne bolesti

Incidenca zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih rituksimabom u kliničkom ispitivanju u indikacijama granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa iznosila je 2,00 na 100 bolesnik-godina na dan završetka ispitivanja (kada je posljednji bolesnik dovršio razdoblje praćenja). Na temelju standardiziranih omjera incidence, čini se da je incidenca zloćudnih bolesti podjednaka prethodno zabilježenoj incidenci u bolesnika s ANCA vaskulitisom.

Kardiovaskularne nuspojave

Srčani događaji prijavljeni su po stopi od 273 na 100 bolesnik-godina (95% CI 149-470) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Stopa ozbiljnih srčanih događaja iznosila je 2,1 na 100 bolesnik-godina (95% CI 3 -15). Najčešće prijavljeni događaji bili su tahikardija (4%) i fibrilacija atrijska (3%) (vidjeti dio 4.4).

Neurološki događaji

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (engl. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) odnosno sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS) u autoimunim stanjima. Znakovi i simptomi obuhvaćali su smetnje vida, glavobolju, epileptičke napadaje i promijenjeno mentalno stanje, uz pridruženu hipertenziju ili bez nje. Dijagnozu PRES/RPLS treba potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za PRES/RPLS, uključujući osnovnu bolest bolesnika, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemoterapiju.

Reaktivacija hepatitisa B

U bolesnika s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji su primali rituksimab nakon njegova stavljanja u promet prijavljen je malen broj slučajeva reaktivacije hepatitisa B, ponekad sa smrtnim ishodom.

Hipogamaglobulinemija

U bolesnika s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom liječenih rituksimabom opažena je hipogamaglobulinemija (IgA, IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti). U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju neinferiornosti su nakon 6 mjeseci u skupini koja je primala rituksimab vrijednosti IgA, IgG i IgM bile snižene u 27%, 58% odnosno 51% bolesnika koji su na početku ispitivanja imali normalne vrijednosti imunoglobulina, u usporedbi s 25%, 50% odnosno 46% bolesnika u skupini koja je primala

ciklofosfamid. U bolesnika s niskim vrijednostima IgA, IgG ili IgM nije porasla stopa ukupnih infekcija niti ozbiljnih infekcija.

Neutropenija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju neinferiornosti rituksimaba u liječenju granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa, u 24% bolesnika koji su primali rituksimab (jedan ciklus) i 23% bolesnika u skupini liječenoj ciklofosfamidom razvila se neutropenija 3. ili višeg stepena prema CTC kriterijima. Neutropenija nije bila povezana s opaženim porastom ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih rituksimabom. Učinak višestrukih ciklusa rituksimaba na razvoj neutropenije u bolesnika s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom nije ispitivan u kliničkim ispitivanjima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo su rijetko prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonov sindrom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja u ljudi dostupno je ograničeno iskustvo s primjenom većih doza intravenske formulacije rituksimaba od odobrenih. Najviša do sada ispitivana intravenska doza rituksimaba u ljudi iznosi 5000 mg (2250 mg/m²), a testirana je u sklopu ispitivanja postupnog povećanja doze u bolesnika s CLL-om. Nisu uočeni dodatni sigurnosni signali.

U bolesnika u kojih dođe do predoziranja treba odmah prekinuti infuziju i pomno ih nadzirati. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je pet slučajeva predoziranja rituksimabom. Za tri slučaja nije prijavljena nijedna nuspojava. Dvije prijavljene nuspojave odnosile su se na simptome nalik gripi pri dozi od 1,8 g rituksimaba te na zatajenje respiratornog sistema sa smrtnim ishodom pri dozi od 2 g rituksimaba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Rituximab Biocad je **biološki sličan lijek**.

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska antitijela; ATC oznaka: L01FA01

Rituksimab se veže isključivo za transmembranski antigen CD20, neglikozilirani fosfoprotein smješten na pre-B i zrelih B-limfocitima. Antigen je izražen u > 95% svih B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma.

CD20 se može pronaći i na normalnim i na malignim B-stanicama, ali ne i na hematopoetskim matičnim stanicama, pro-B stanicama, normalnim plazma stanicama ili u drugom normalnom tkivu. Nakon vezanja antitijela ovaj se antigen ne internalizira i ne odvaja od stanične površine. Budući da ne cirkulira plazmom kao slobodni antigen, CD20 se ne natječe za vezanje antitijela.

Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fc γ receptora na površini granulocita, makrofaga i NK-stanica. Također se pokazalo da vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze.

Broj perifernih B-stanica nakon primjene prve doze rituksimaba smanjio se ispod granice normale. U bolesnika liječenih zbog hematoloških zloćudnih bolesti obnova B-stanica počela je unutar 6 mjeseci od liječenja te su se vratile na normalan nivo unutar 12 mjeseci nakon završetka liječenja, iako u nekih bolesnika to može trajati duže (do medijana vremena obnove od 23 mjeseca nakon uvođenja liječenja). U oboljelih od reumatoidnog artritisa uočena je trenutna deplecija B-stanica u perifernoj krvi nakon dvije infuzije od 1000 mg rituksimaba u razmaku od 14 dana. Broj B-stanica u perifernoj krvi počinje se povećavati od 24. sedmice, a dokaz repopulacije stanica u većine se bolesnika primjećuje do 40. sedmice, pri monoterapiji rituksimabom i u kombinaciji s metotreksatom. Mali udio bolesnika imao je dugotrajnu depleciju perifernih B stanica u trajanju od 2 godine ili više nakon posljednje doze rituksimaba. U bolesnika s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom broj perifernih B stanica smanjio se na < 10 stanica/ μ l nakon dvije sedmične infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² i održao na tom nivou u većine bolesnika do trenutka mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Većina je bolesnika (81%) pokazala znakove povrata B stanica, uz vrijednosti od > 10 stanica/ μ l do 12. mjeseca, što se povećalo na 87% bolesnika do 18. mjeseca.

Klinička iskustva u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i hronične limfocitne leukemije

Folikularni limfom

Monoterapija

Početno liječenje, jedanput sedmično tokom 4 sedmice

U pivotalnom je ispitivanju 166 bolesnika s relapsirajućim ili hemorezistentnim, nisko malignim ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput sedmično tokom četiri sedmice. Stopa ukupnog odgovora na liječenje (engl. overall response rate, ORR) u populaciji svih randomiziranih bolesnika (engl. intent-to-treat, ITT) iznosila je 48% (95% konfidencijski interval (CI) 41%-56%), od čega 6% otpada na potpun odgovor (engl. complete response, CR), a 42% na djelomičan odgovor (engl. partial response, PR). U bolesnika koji su odgovorili na liječenje procijenjeni medijan vremena do progresije bolesti (engl. time to progression, TTP) iznosio je 13,0 mjeseci. Analizom podskupina pokazalo se da je ORR bio veći u bolesnika s histološkim podtipovima IWF B, C i D u odnosu na podtip IWF A (58% u odnosu na 12%), veći u bolesnika u kojih je najduži promjer najvećih lezija bio < 5 cm u odnosu na > 7 cm (53% u odnosu na 38%) i veći u bolesnika u relapsu koji su odgovorili na hemoterapiju u odnosu na hemorezistentne bolesnike (definirane trajanjem odgovora < 3 mjeseca) u relapsu (50% u odnosu na 22%). ORR u bolesnika prethodno liječenih autolognom transplantacijom koštane srži iznosio je 78% u odnosu na 43% u bolesnika koji nisu bili podvrgnuti tom postupku. Dob, spol, stepen zloćudnosti limfoma, početna

dijagnoza, prisutnost ili odsutnost proširenosti tumora, normalan ili povišeni LDH i ektranodalna bolest nisu (prema Fisherovom testu vjerovatnosti) statistički značajno utjecali na odgovor na liječenje rituksimabom. Statistički značajna korelacija primijećena je između stopa odgovora i zahvaćenosti koštane srži. Odgovor je bio prisutan u 40% bolesnika sa zahvaćenošću koštane srži, u odnosu na 59% bolesnika u kojih nije bila zahvaćena koštana srž (p = 0,0186). Ovaj nalaz nije potvrđen stepenastom logističkom regresijskom analizom u kojoj su sljedeći faktori identificirani kao prognostički: histološka vrsta, pozitivnost na bcl-2 na početku liječenja, rezistencija na posljednju hemoterapiju i proširenost tumora.

Početno liječenje, jedanput sedmično tokom 8 sedmica

U multicentričnom, nekomparativnom ispitivanju 37 bolesnika s relapsirajućim ili hemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stepena malignosti primilo je rituksimab u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput sedmično tokom osam sedmica. ORR je iznosio 57% (95% CI 41%-73%; CR 14%, PR 43%), a procijenjeni medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje bio je 19,4 mjeseci (raspon od 5,3 do 38,9 mjeseci). Početno liječenje, prošireni tumor, jedanput sedmično tokom 4 sedmice U objedinjenim podacima iz tri ispitivanja 39 bolesnika s relapsirajućim ili hemorezistentnim proširenim ne-Hodgkinovim limfomom (promjer jedne

lezije ≥ 10 cm) niskog stepena malignosti ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom je primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput sedmično tokom četiri sedmice. ORR je iznosio 36% (95% CI 21%-51%; CR 3%, PR 33%), a medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje 9,6 mjeseci (raspon od 4,5 do 26,8 mjeseci).

Ponovno liječenje, jedanput sedmično tokom 4 sedmice

U multicentričnom nekomparativnom ispitivanju je 58 bolesnika s relapsirajućim ili hemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stepena malignosti, u kojih je postignut očekivan klinički odgovor na prethodno liječenje rituksimabom, ponovno liječeno rituksimabom u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput sedmično tokom četiri sedmice. Tri su bolesnika već primila dva ciklusa liječenja rituksimabom prije uključivanja u ispitivanje te su u ispitivanju bila podvrgnuta trećem ciklusu liječenja. Dva su bolesnika u ispitivanju dvaput primila ponovljeno liječenje. U 60 ponovljenih liječenja u ispitivanju ORR je iznosio 38% (95% CI 26%-51%; CR 10%, PR 28%), a procijenjeni medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje 17,8 mjeseci (raspon 5,4 - 26,6 mjeseci). To je povoljnije u odnosu na TTP postignut nakon prethodnog ciklusa liječenja rituksimabom (12,4 mjeseca).

Početno liječenje u kombinaciji s hemoterapijom

U otvorenom randomiziranom ispitivanju ukupno su 322 prethodno neliječena bolesnika s folikularnim limfomom slučajnim odabirom određena za primanje CVP hemoterapije (ciklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do najviše 2 mg prvog dana liječenja, prednizolon 40 mg/m²/dan od prvog do petog dana liječenja) svake 3 sedmice u 8 ciklusa liječenja, ili rituksimabom u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s CVP hemoterapijom (R-CVP). Rituksimab je primijenjen prvog dana svakog ciklusa liječenja. Terapiju je primio ukupno 321 bolesnik (162 R-CVP, 159 CVP), koji su dalje analizirani kako bi se odredila djelotvornost. Medijan praćenja bolesnika iznosio je 53 mjeseca. R-CVP se u odnosu na CVP pokazao bitno boljim u postizanju primarne mjere ishoda, vremena do prestanka učinka liječenja (27 mjeseci u odnosu na 6,6 mjeseci, $p < 0,0001$, log-rang test). Udio bolesnika s tumorskim odgovorom (CR, CRu (nepotvrđen potpuni odgovor, od engl. complete response/unconfirmed) ili PR) bio je značajno veći ($p < 0,0001$, hi-kvadrat test) u skupini liječenoj R-CVP-om (80,9%) nego u skupini liječenoj CVP-om (57,2%). Liječenje R-CVP-om je u usporedbi s liječenjem CVP-om značajno produžilo vrijeme do progresije bolesti ili smrti na 33,6 mjeseci u odnosu na 14,7 mjeseci ($p < 0,0001$, log-rang test). Medijan odgovora iznosio je 37,7 mjeseci u skupini liječenoj R-CVP-om i 13,5 mjeseci u skupini liječenoj CVP-om ($p < 0,0001$, log-rang test).

S obzirom na ukupno preživljenje, razlika između liječenih skupina bila je klinički značajna ($p = 0,029$, log-rang test stratificiran prema centru): stope preživljenja nakon 53 mjeseca bile su 80,9% za bolesnike u R-CVP skupini, u usporedbi sa 71,1% za bolesnike u CVP skupini.

Rezultati drugih triju randomiziranih ispitivanja u kojima je rituksimab primjenjivan u kombinaciji s hemoterapijskim režimom koji nije bio CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon alfa) također su pokazali značajno poboljšanje stopa odgovora, parametara ovisnih o vremenu te ukupnog preživljenja. Najvažniji rezultati svih četiriju ispitivanja sažeti su u Tablici 4.

Tablica 4 Sažetak najvažnijih rezultata četiriju randomiziranih ispitivanja faze III u kojima se procjenjivala korist liječenja folikularnog limfoma rituksimabom u kombinaciji s različitim režimima hemoterapije

Ispitivanje	Liječenje, N	Medijan praćenja, mjeseci	ORR, %	CR, %	Medijan TTF/PFS/EFS, mjeseci	stope OS, %
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Medijan TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mjeseca 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Medijan TTF: 2,6 godina Nije dostignuto $p < 0,001$	18 mjeseci 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Medijan PFS: 28,8 Nije dostignuto $p < 0,0001$	48 mjeseci 74 87 $p = 0,009$

						6
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	Medijan EFS: 36 Nije dostignuto p < 0,0001	42 mjeseca 84 91 p = 0,029

EFS - preživljenje bez pojave događaja (engl. Event Free Survival)

TTP - vrijeme do progresije bolesti ili smrti (engl. Time to progression or death)

PFS - preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression Free Survival)

TTF - vrijeme do prestanka učinka liječenja (engl. Time to Treatment Failure)

stope OS - stope preživljenja u trenutku analize (engl. Overall Survival rates)

Terapija održavanja

Prethodno neliječeni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju faze III 1193 bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim folikularnim limfomom primalo je početnu terapiju R-CHOP-om (n = 881), R-CVP-om (n = 268) ili R-FCM-om (n = 44) prema odabiru ispitivača. Na početno liječenje odgovorilo je ukupno 1078 bolesnika, od kojih je njih 1018 randomizirano u skupinu koja je primala terapiju održavanja rituksimabom (n = 505) ili u opservacijsku skupinu (n = 513). Dvije su terapijske skupine bile dobro uravnotežene u pogledu osnovnih karakteristika i stanja bolesti. Terapija održavanja rituksimaba sastojala se od jedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine svaka 2 mjeseca do progresije bolesti ili najduže dvije godine.

Nakon medijana promatranja od 25 mjeseci od randomizacije terapija održavanja rituksimabom u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom dovela je do klinički i statistički značajnog poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, tj. preživljenju bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača, u usporedbi s opservacijskom skupinom (Tablica 5).

Uočena je i značajna korist od terapije održavanja rituksimabom u pogledu sekundarnih mjera ishoda: preživljenja bez pojave događaja (EFS), vremena do sljedećeg liječenja limfoma (engl. time to next anti-lymphoma treatment, TNLT), vremena do sljedeće hemoterapije (engl. time to next chemotherapy, TNCT) te stope ukupnog odgovora (ORR) (Tablica 5). Rezultati primarne analize potvrđeni su tokom dužega razdoblja praćenja (medijan vremena promatranja: 48 mjeseci i 73 mjeseca) i dodani su u Tablicu 5 radi usporedbe između praćenja u razdoblju od 25, 48 i 73 mjeseca.

Tablica 5. Faza održavanja: pregled rezultata djelotvornosti rituksimaba u odnosu na opservacijsku skupinu nakon medijana vremena promatranja od 73 mjeseca (u usporedbi s rezultatima primarne analize na temelju medijana vremena promatranja od 25 mjeseci, i ažurirana analiza na temelju medijana promatranja od 48 mjeseci)

	Opservacijska skupina N = 513	Rituksimab N = 505	Log-rank p-vrijednost	Smanjenje rizika
Primarna djelotvornost				
PFS (medijan)	48,5 mjeseci [48,4 mjeseci] (ND)	ND [ND] (ND)	< 0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	42% [45%] (50%)
Sekundarna djelotvornost				
EFS (medijan)	48,4 mjeseci [47,6 mjeseci] (37,8 mjeseci)	ND [ND] (ND)	< 0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (medijan)	ND [ND] (ND)	ND [ND] (ND)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (medijan)	71,0 mjesec [60,2 mjeseca] (ND)	ND [ND] (ND)	< 0,0001 [< 0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (medijan)	85,1 mjesec [ND] (ND)	ND [ND] (ND)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
ORR*	60,7%	79,0%	< 0,0001#	OS = 2,43

	[60,7%] (55,0%)	[79,0%] (74,0%)	[< 0,0001#] (< 0,0001#)	[OŠ = 2,43] (OŠ = 2,33)
Stopa potpunog odgovora (CR/CRu)*	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	< 0,0001 [< 0,0001#] (< 0,0001#)	OŠ = 2,34 [OŠ = 2,34] (OŠ= 2,21)

*Na kraju održavanja/promatranja; # p-vrijednost iz hi-kvadrat testa.

Glavne vrijednosti odnose se na medijan promatranja od 73 mjeseca, vrijednosti u kurzivu unutar uglatih zagrada odnose se na medijan promatranja od 48 mjeseci i vrijednosti u zagradama odnose se na medijan vremena promatranja od 25 mjeseci (primarna analiza). PFS: preživljenje bez progresije bolesti; EFS: preživljenje bez pojave događaja; OS: ukupno preživljenje; TNL: vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma; TNCT: vrijeme do sljedeće hemoterapije; ORR: stopa ukupnog odgovora na liječenje; ND: nije dosegnuto u vrijeme prekida kliničkog promatranja; OŠ: omjer šansi

Terapija održavanja rituksimabom donijela je dosljednu korist u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama: s obzirom na spol (muški, ženski), dob (< 60 godina, >= 60 godina), FLIPI indeks (<= 1, 2 ili >= 3) i početnu terapiju (R-CHOP, R-CVP ili R-FCM) te bez obzira na kvalitetu odgovora na početnu terapiju (CR/CRu ili PR). Eksploracijske analize koristi od terapije održavanja pokazale su manje izražen učinak u starijih bolesnika (> 70 godina), no uzorci su bili mali.

Folikularni limfom u relapsu/refraktorni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III, 465 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom randomizirano je u prvom koraku u skupinu koja je primala početno liječenje CHOP-om (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon; n = 231) odnosno u skupinu koja je primala rituksimab u kombinaciji s CHOP-om (R-CHOP, n = 234). Dvije su terapijske skupine bile dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Ukupno je 334 bolesnika u kojih je nakon indukcijske terapije došlo do potpune ili djelomične remisije u drugom koraku randomizirano u skupinu koja je primala terapiju održavanja rituksimabom (n = 167) ili u opservacijsku skupinu (n = 167). Terapija održavanja rituksimabom sastojala se od primjene jedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine svaka tri mjeseca do progresije bolesti ili najduže dvije godine.

Konačna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve bolesnike randomizirane u oba dijela ispitivanja. Nakon medijana vremena promatranja od 31 mjeseca za bolesnike randomizirane u indukcijsku fazu, R-CHOP je u usporedbi s CHOP-om znatno poboljšao ishod bolesti u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 Indukcijska faza: pregled rezultata djelotvornosti CHOP-a i R-CHOP-a (medijan vremena promatranja je 31 mjesec)

	CHOP	R-CHOP	p-vrijednost	Smanjenje rizika ¹⁾
Primarna djelotvornost				
ORR²⁾	74%	87%	0,0003	ND
CR²⁾	16%	29%	0,0005	ND
PR²⁾	58%	58%	0,9449	ND

1) Procjene su izračunate prema omjerima hazarda

2) Zadnji tumorski odgovor koji je procijenio ispitiivač. "Primarni" statistički test za "odgovor" bio je trend test: CR u odnosu na PR u odnosu na izostanak odgovora (p < 0,0001) Skraćenice: ND: nije dostupno, ORR: stopa ukupnog odgovora na liječenje, CR: potpun odgovor, PR: djelomičan odgovor

Za bolesnike randomizirane u fazu održavanja u ovom ispitivanju medijan vremena promatranja bio je 28 mjeseci od randomizacije u tu fazu. Terapija održavanja rituksimaba dovela je do klinički relevantnih i statistički značajnih poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, što je bio PFS (vrijeme od randomizacije na terapiju održavanja do relapsa, progresije bolesti ili smrti), u usporedbi s opservacijskom skupinom (p < 0,0001, log-rang test). Medijan PFS-a iznosio je 42,2 mjeseca u skupini koja je primala terapiju održavanja rituksimaba u usporedbi s 14,3 mjeseca u opservacijskoj skupini. Coxova regresijska analiza pokazala je da terapija održavanja rituksimaba smanjuje rizik od progresije bolesti i smrti za 61% u usporedbi s opservacijskom skupinom (95% CI 45%-72%). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, stope bez progresije bolesti nakon 12 mjeseci iznosile su 78% u skupini koja je primala terapiju održavanja rituksimaba u usporedbi s 57% u opservacijskoj skupini. Analiza ukupnog preživljenja potvrdila je značajnu korist terapije održavanja rituksimaba u odnosu na opservacijsku

skupinu ($p = 0,0039$, log-rang test). Terapija održavanja rituksimaba smanjila je rizik od smrti za 56% (95% CI 22%-75%).

Tablica 7 Faza održavanja: pregled rezultata djelotvornosti rituksimaba u odnosu na opservacijsku skupinu (medijan vremena promatranja je 28 mjeseci)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	Opservacijska skupina (N = 167)	Rituksimab (N = 167)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0039	56%
Vrijeme do novog liječenja limfoma	20,1	38,8	<0,0001	50%
Preživljenje bez bolesti	16,5	53,7	0,0003	67%
Analiza podskupina				
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	ND	ND	0,0348	55%
R-CHOP	ND	ND	0,0482	56%

ND: nije dostignuto; a: primjenjivo samo u bolesnika koji su postigli CR

Korist od terapije održavanja rituksimaba potvrđena je u svim analiziranim podskupinama neovisno o uvodnom režimu liječenja (CHOP ili R-CHOP) i kvaliteti odgovora na uvodno liječenje (CR ili PR) (Tablica 7). Terapija održavanja rituksimaba značajno je produžila medijan PFS-a u bolesnika koji su odgovorili na uvodnu terapiju CHOP-om (medijan PFS-a 37,5 mjeseci u odnosu na 11,6 mjeseci, $p < 0,0001$) kao i u onih koji su odgovorili na indukciju R-CHOP-om (medijan PFS-a 51,9 mjeseci u odnosu na 22,1 mjesec, $p = 0,0071$). Iako su podskupine bile male, terapija održavanja rituksimaba donijela je značajnu korist u smislu ukupnog preživljenja kako bolesnicima koji su odgovorili na CHOP tako i onima koji su odgovorili na R-CHOP. Ipak, za potvrdu tog opažanja potrebno je duže praćenje.

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

U randomiziranom otvorenom ispitivanju ukupno je 399 prethodno neliječenih starijih bolesnika (u dobi od 60 do 80 godina) s difuznim limfomom velikih B-stanica primalo standardnu CHOP hemoterapiju (ciklofosamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do najviše 2 mg prvog dana liječenja te prednizolon 40 mg/m²/dan od prvog do petog dana liječenja) svake 3 sedmice u osam ciklusa liječenja, ili rituksimaba u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s CHOP hemoterapijom (R-CHOP). Rituksimab je primijenjena prvog dana ciklusa liječenja.

Završna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve randomizirane bolesnike (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medijan praćenja iznosio je približno 31 mjesec. Dvije liječene skupine bile su dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Završna analiza potvrdila je da je liječenje R-CHOP-om povezano s klinički relevantnim i statističkim značajnim poboljšanjem trajanja preživljenja bez pojave događaja (primarni parametar djelotvornosti; događajem se smatrala smrt, relaps ili progresija limfoma odnosno početak novog liječenja limfoma) ($p = 0,0001$). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, medijan preživljenja bez događaja iznosio je 35 mjeseci za R-CHOP skupinu, odnosno 13 mjeseci za CHOP skupinu, što predstavlja smanjenje rizika za 41%. Nakon 24 mjeseca procjene ukupnog preživljenja iznosile su 68,2% za R-CHOP skupinu, odnosno 57,4% za CHOP skupinu. Kasnija analiza trajanja ukupnog preživljenja, provedena nakon medijana praćenja od 60 mjeseci, potvrdila je prednost liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om ($p = 0,0071$), što predstavlja smanjenje rizika za 32%.

Analiza svih sekundarnih parametara (stope odgovora, preživljenja bez progresije bolesti, preživljenja bez bolesti, trajanja odgovora) potvrdila je pozitivan učinak liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om. Ukupna stopa odgovora nakon osmog ciklusa iznosila je 76,2% u skupini liječenoj

R-CHOP-om, a 62,4% u skupini liječenoj CHOP-om ($p = 0,0028$). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46%, a rizik od relapsa za 51%. U svim podskupinama bolesnika (s obzirom na spol, dob, dobno prilagođen međunarodni prognostički indeks (engl. International Prognostic Index, IPI), Ann Arbor stadij, ECOG (engl. Eastern Cooperative Oncology Group), koncentraciju $\beta 2$ -mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ekстранodalna sijela, zahvaćenost koštane srži) omjer hazarda za preživljenje bez događaja (R-CHOP u odnosu na CHOP) bio je manji od 0,83, a za ukupno preživljenje manji od 0,95. Liječenje R-CHOP-om dovelo je do poboljšanja ishoda i za visokorizične i za niskorizične bolesnike prema dobno prilagođenom međunarodnom prognostičkom indeksu.

Klinički laboratorijski nalazi

U 67 bolesnika ispitivanih na prisutnost ljudskog antimišjeg antitijela (HAMA) nije prijavljena nijedna reakcija. Od 356 bolesnika ispitivanih na HACA-u, pozitivno je bilo njih 1,1% (četiri bolesnika).

Hronična limfocitna leukemija

U dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja ukupno je 817 prethodno neliječenih bolesnika i 552 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim CLL-om randomizirano da primaju FC hemoterapiju (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², prva tri dana) svaka 4 sedmice kroz 6 ciklusa, ili rituksimab u kombinaciji s FC hemoterapijom (R-FC). Rituksimab se primjenjivala u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu jedan dan prije hemoterapije i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Bolesnici su isključeni iz ispitivanja relapsirajućeg/refraktornog CLL-a ako su prethodno liječeni monoklonskim antitijelima, ili ako nisu odgovorili (nisu postigli djelomičnu remisiju tokom najmanje šest mjeseci) na fludarabin ili bilo koji nukleozidni analog. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je ukupno 810 bolesnika (403 R-FC, 407 FC) u ispitivanju prve linije liječenja (Tablica 8a i Tablica 8b) i 552 bolesnika (276 R-FC, 276 FC) u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (Tablica 9).

U ispitivanju u prvoj liniji liječenja, nakon medijana promatranja od 48,1 mjeseca, medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio je 55 mjeseci u R-FC skupini i 33 mjeseca u FC skupini ($p < 0,0001$, log-rang test). Analiza ukupnog preživljenja pokazala je značajnu korist R-FC terapije u odnosu na primjenu samo FC hemoterapije ($p = 0,0319$, log-rang test) (Tablica 8a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se opažala u većini podskupina bolesnika analiziranih prema početnom riziku bolesti (Binet stadiji A-C) (Tablica 8b).

Tablica 8a Prva linija liječenja hronične limfocitne leukemije
Pregled rezultata djelotvornosti za rituksimab+ FC u odnosu na samo FC (medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rang p-vrijednost	
Log-rang p-vrijednost	32,8	55,3	<0,0001	45%
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0319	27%
Preživljenje bez događaja	31,3	51,8	<0,0001	44%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.p.
CR stope	16,9%	36,0%	<0,0001	n.p.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Vrijeme do novog liječenja	47,2	69,7	<0,0001	42%

Stopa odgovora i CR stope analizirani su pomoću hi-kvadrat testa. ND: nije dostignuto; n.p.: nije primjenjivo

*: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR, nPR ili PR

** : primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Tablica 8b Prva linija liječenja hronične limfocitne leukemije
Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije bolesti prema Binetovom stadiju (ITT populacija) - medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec

Preživljenje bez progresije bolesti	Broj bolesnika	Omjer hazarda	p-vrijednost
-------------------------------------	----------------	---------------	--------------

(PFS)	FC	R-FC	(95% CI)	(Waldov test, bez prilagodavanja)
Binet stadij A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadij B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stadij C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: interval pouzdanosti

U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog CLL-a medijan preživljenja bez progresije bolesti (primarna mjera ishoda) bio je 30,6 mjeseci u skupini R-FC i 20,6 mjeseci u skupini FC ($p = 0,0002$, log-rang test). Korist u smislu PFS-a bila je uočena u gotovo svim podskupinama bolesnika analiziranim prema početnom riziku bolesti. Prijavljeno je blago, ali ne značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u R-FC skupini u usporedbi s FC skupinom.

Tablica 9 Liječenje relapsirajuće/refraktorne hronične limfocitne leukemije - pregled rezultata djelotvornosti za lijek rituksimab+ FC u odnosu na samo FC (medijan vremena promatranja je 25,3 mjeseca)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Ukupno preživljenje	51,9	ND	0,2874	17%
Preživljenje bez događaja	19,3	28,7	0,0002	36%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	50,8%	69,9%	0,0034	n.p.
CR stope	13,0%	24,3%	0,0007	n.p.
Trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31%
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Vrijeme do novog liječenja CLL-a	34,2	ND	0,0024	35%

Stopa odgovora i CR stope analizirani su pomoću hi-kvadrat testa.

*: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR, nPR ili PR; ND: nije dostignuto; n.p.: nije primjenjivo

** : primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Rezultati iz ostalih ispitivanja u kojima se primjenjivalo rituksimab u kombinaciji s drugim hemoterapijskim protokolima (uključujući CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin i kladribin) u liječenju prethodno neliječenih bolesnika i/ili bolesnika s relapsirajućim/refraktornim CLL-om također su pokazali visoke stope ukupnog odgovora i korist liječenja u smislu PFS stopa, iako s nešto višom toksičnošću (posebno mijelotoksičnošću). Ova ispitivanja podupiru primjenu rituksimaba s bilo kojom hemoterapijom.

Podaci o približno 180 bolesnika prethodno liječenih pokazali su kliničku korist liječenja (uključujući CR) i podupiru ponovno liječenje lijekom rituksimab.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka rituksimaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s folikularnim limfomom i CLL-om. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička iskustva u liječenju reumatoidnog artritisa

Djelotvornost i sigurnost rituksimaba u ublažavanju simptoma i znakova reumatoidnog artritisa u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na liječenje TNF-inhibitorima dokazane su upivotalnom, randomiziranom, kontrolisanom, dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju (Ispitivanje 1).

Ispitivanje 1 obuhvatilo je 517 bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedno ili više liječenja TNF-inhibitorima ili ih nisu podnosili. Uključeni bolesnici su bolovali od aktivnog reumatoidnog artritisa, dijagnosticiranog prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. American College of Rheumatology, ACR). Rituksimaba su primali u obliku dvije zasebne intravenske infuzije u razmaku od 15 dana. Bolesnici su intravenskom infuzijom primili 2 x 1000 mg lijeka rituksimaba ili placebo u

kombinaciji s metotreksatom. Svi su bolesnici istovremeno peroralno primali prednizon u dozi od 60 mg od 2. do 7. dana te u dozi od 30 mg od 8. do 14. dana nakon prve infuzije. Primarna mjera ishoda bila je ustanoviti udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 do 24. sedmice. Bolesnici su praćeni duže od 24 sedmice radi utvrđivanja dugotrajnih mjera ishoda, uključivo i radiološku procjenu u 56. i 104. sedmici. Tokom tog razdoblja 81% bolesnika iz skupine koja je prvobitno primala placebo je, prema protokolu za otvoreno produženje ispitivanja, od 24. do 56. sedmice primalo lijek rituksimab. U ispitivanjima primjene rituksimaba u bolesnika s ranim artritismom (bolesnika koji prethodno nisu liječeni metotreksatom i bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat, no još nisu liječeni inhibitorima TNF-alfa) postignute su primarne mjere ishoda. Rituksimab nije indicirana za te bolesnike jer nema dovoljno podataka o sigurnosti dugotrajnog liječenja rituksimabom, osobito u pogledu rizika od razvoja zloćudnih bolesti i PML-a.

Ishodi ispitivanja aktivnosti bolesti

Rituksimab je u kombinaciji s metotreksatom znatno povećala udio bolesnika koji su postigli najmanje 20%-tno poboljšanje ACR rezultata u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 10). U svim je razvojnim ispitivanjima korist liječenja za bolesnike bila slična, neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj površini, rasi, broju prethodnih liječenja i stanju bolesti.

Klinički i statistički značajno poboljšanje primijećeno je i u svim pojedinačnim komponentama ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, opća ocjena bolesnika i Ljekara, rezultat indeksa nesposobnosti (Upitnik za procjenu zdravlja, engl. Health Assessment Questionnaire, HAQ), procjena boli i vrijednosti C-reaktivnog proteina (mg/dl).

Tablica 10 Klinički odgovor u trenutku primarne mjere ishoda ispitivanja 1 (ITT populacija)

	Ishod†	Placebo+MTX	Rituksimab+MTX (2 x 1000 mg)
Ispitivanje 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)*
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)
	EULAR odgovor (dobar/umjeren)	44 (22%)	193 (65%)*
	Srednja vrijednost promjene rezultata aktivnosti bolesti (DAS)	-0,34	-1,83*

† Ishod nakon 24 sedmice

Značajna razlika u odnosu na placebo + metotreksat u trenutku primarne mjere ishoda: **p ≤ 0,0001

U bolesnika liječenih rituksimabom u kombinaciji s metotreksatom došlo je do značajno većeg smanjenja aktivnosti bolesti (DAS28, od engl. Disease Activity Score) nego u bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 10). Slično tomu, dobar do umjeren EULAR (engl. European League Against Rheumatism) odgovor postiglo je znatno više bolesnika liječenih rituksimabom i metotreksatom nego onih koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 10).

Radiološki odgovor

Strukturno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki i iskazano kao promjena u prilagođenom ukupnom rezultatu na Sharpovoj ljestvici (engl. Modified Total Sharp Score, mTSS) i njegovim sastavnicama, stepenu erozije i stepenu suženja zglobnog prostora.

U Ispitivanju 1, provedenom u bolesnika koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na jednu ili više terapija TNF-inhibitorima ili ih nisu dobro podnosili, bolest je, sudeći prema radiološkim znakovima, nakon 56 sedmica napredovala znatno manje u bolesnika liječenih rituksimabom u kombinaciji s metotreksatom nego u bolesnika koji su prvobitno primali samo metotreksat. Od bolesnika koji su prvobitno primali samo metotreksat, njih je 81% primilo rituksimab ili kao „spasonosnu“ terapiju između 16. i 24. sedmice ili tokom produženja ispitivanja, prije 56. sedmice. Također, tokom tih 56 sedmica erozija nije napredovala u većem udjelu bolesnika koji su od početka liječenih rituksimabom i metotreksatom (Tablica 11).

Tablica 11 Radiološki ishodi nakon 1 godine (prilagođena ITT populacija)

	Placebo +	Rituksimab + metotreksat

	metotreksat	2 x 1000 mg
Ispitivanje 1	(n = 184)	(n = 273)
Srednja vrijednost promjene od početnih vrijednosti:		
Prilagođen ukupan rezultat na Sharpovoj ljestvici	2,30	1,01*
Stepen erozije	1,32	0,60*
Stepen suženja zglobnog prostora	0,98	0,41*
Udio bolesnika bez radiografskih promjena	46%	53%, NZ
Udio bolesnika bez erozivnih promjena	52%	60%, NZ

150 bolesnika prvotno nasumično raspodijeljenih u skupinu koja je primala placebo + metotreksat u Ispitivanju 1 primilo je barem jedan ciklus terapije rituksimab + metotreksat do kraja jedne godine ispitivanja

* p < 0,05; ** p < 0,001. Skraćenica: NZ, nije značajno

Promatralo se i dugoročno usporavanje napredovanja oštećenja zglobova. Radiološka analiza nakon dvije godine u Ispitivanju 1 pokazala je znatno smanjenje napredovanja strukturnog oštećenja zglobova u bolesnika koji su primali rituksimab u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo metotreksat, kao i znatno veći udio bolesnika u kojih oštećenje zglobova uopće nije napredovalo tokom te dvije godine.

Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života

U bolesnika liječenih rituksimabom uočeno je značajno smanjenje indeksa nesposobnosti (engl. Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) i umora (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, FACIT-Fatigue) u odnosu na bolesnike liječene samo metotreksatom. Udio bolesnika liječenih rituksimabom koji su pokazivali minimalnu klinički značajnu razliku (engl. Minimal Clinically Important Difference, MCID) u HAQ-DI (definirano kao smanjenje pojedinačnog ukupnog rezultata za > 0,22) bio je veći nego udio takvih bolesnika koji su primali samo metotreksat (Tablica 12).

Značajno poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje također je potvrđeno značajnim poboljšanjem rezultata fizičkog zdravlja (engl. Physical Health Score, PHS) i mentalnog zdravlja (engl. Mental Health Score, MHS) dobivenih upitnikom SF-36. Nadalje, značajno je veći udio bolesnika postigao MCID za ove rezultate (Tablica 12).

Tablica 12 Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života u 24. sedmici u Ispitivanju 1

Ishod†	Placebo + metotreksat	Rituksimab+ metotreksat (2 x 1000 mg)
	N = 201	N = 298
Srednja vrijednost promjene HAQ-DI	0,1	-0,4***
% bolesnika s HAQ-DI MCID	20%	51%
Srednja vrijednost promjene FACIT-T	-0,5	-9,1***
	N = 197	N = 294
Srednja vrijednost promjene SF-36 PHS	0,9	5,8***
% bolesnika sa SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Srednja vrijednost promjene SF-36 MHS	1,3	4,7**
% bolesnika sa SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Ishod nakon 24 sedmice

Značajna razlika u odnosu na placebo u primarnoj vremenskoj točki: * p < 0,05, **p < 0,001, ***p ≤ 0,0001

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

Djelotvornost u bolesnika seropozitivnih na autoantitijela (RF i/ili anti-CCP)

Bolesnici seropozitivni na reumatoidni faktor (RF) i/ili antitijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP) koji su liječeni rituksimabom i metotreksatom na liječenje su odgovorili bolje nego bolesnici koji su bili negativni na oba antitijela.

Ishodi djelotvornosti u bolesnika liječenih rituksimabom analizirani su na temelju statusa autoantitijela prije početka liječenja. Bolesnici koji su bili seropozitivni na RF i/ili anti-CCP na početku liječenja u 24. su sedmici imali značajno veću vjerovatnost da će postići odgovor ACR20 i ACR50 u usporedbi sa

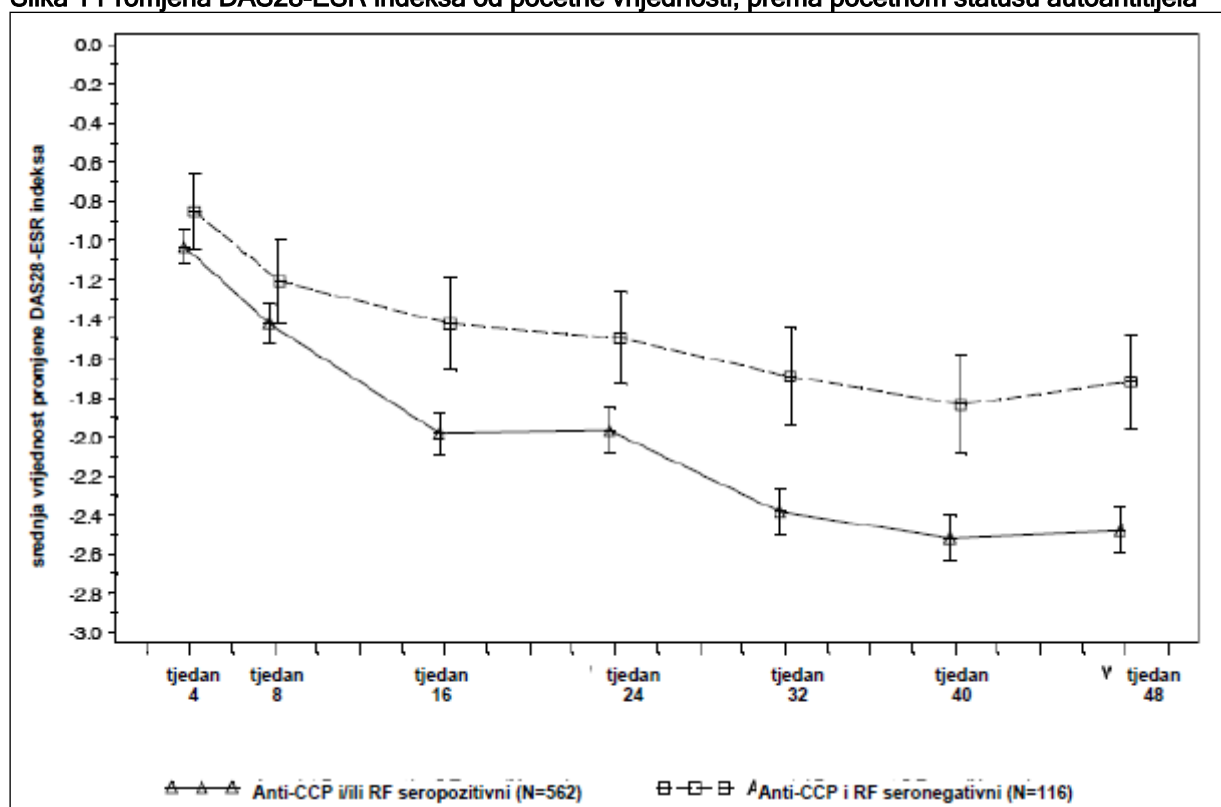
seronegativnim bolesnicima ($p = 0,0312$ i $p = 0,0096$) (Tablica 13). Ti su nalazi ponovljeni u 48. sedmici, kada je seropozitivnost na autoantitijela također uzrokovala značajno veću vjerovatnost postizanja odgovora ACR70. Seropozitivni bolesnici imali su 2-3 puta veću vjerovatnost postizanja ACR odgovora u 48. sedmici nego seronegativni bolesnici. Seropozitivni bolesnici također su pokazali značajno veće smanjenje indeksa DAS28-ESR (engl. Eritrocite Sedimentation Rate) u usporedbi sa seronegativnim bolesnicima (Slika 1).

Tablica 13. Sažetak djelotvornosti prema početnom statusu autoantitijela

	24. sedmica		48. sedmica	
	Seropozitivni (n = 514)	Seronegativni (n = 106)	Seropozitivni (n = 506)	Seronegativni (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR odgovor (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Srednja vrijednost promjene DAS28-ESR indeksa	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Nivoi značajnosti definirane su kao * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$

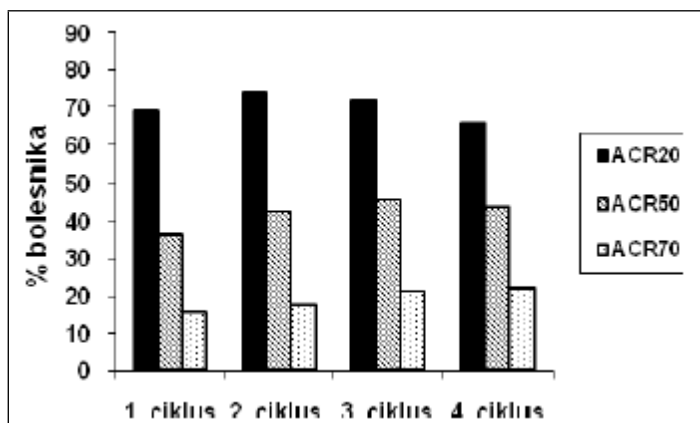
Slika 1 Promjena DAS28-ESR indeksa od početne vrijednosti, prema početnom statusu autoantitijela



Dugoročna djelotvornost višekratnih ciklusa terapije

Liječenje rituksimabom u kombinaciji s metotreksatom u više ciklusa dovelo je do trajnih poboljšanja kliničkih znakova i simptoma reumatoidnog artritisa, što je vidljivo prema ACR, DAS28-ESR i EULAR odgovorima u svim populacijama bolesnika koje su obuhvaćene ispitivanjem (Slika 2). Promatrano je trajno poboljšanje fizičke funkcije, na što upućuju HAQ-DI indeks i udio bolesnika koji su postigli MCID za HAQ-DI.

Slika 2 ACR odgovori u 4 ciklusa liječenja (24 sedmice nakon svakog ciklusa (intraindividualno, unutar posjeta) u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na TNF-inhibitore (n = 146)



Klinički laboratorijski nalazi

U kliničkim ispitivanjima je nakon terapije rituksimabom ukupno 392/3095 (12,7%) oboljelih od reumatoidnog artritisa bilo pozitivno na HACA-u. Pojava HACA-e u većine bolesnika nije bila povezana s kliničkim pogoršanjem ni povećanim rizikom od reakcija na daljnje infuzije. Prisutnost HACA-e može biti povezana s pojačanim reakcijama na infuziju ili alergijskim reakcijama nakon druge infuzije u daljnjim ciklusima liječenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rituksimaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s autoimunim artritismom. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička iskustva u liječenju granulomatoze s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) i mikroskopskog poliangitisa

Ukupno je 197 bolesnika u dobi od 15 ili više godina s teškom aktivnom granulomatozom s poliangitisom (75%) i mikroskopskim poliangitisom (24%) sudjelovalo i liječeno u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju neinferiornosti.

Bolesnici su u omjeru 1:1 randomizirani da primaju ili peroralni ciklofosamid (2 mg/kg na dan) svakodnevno tokom 3-6 mjeseci ili rituksimaba (375 mg/m²) jedanput sedmično tokom 4 sedmice. Svi bolesnici u skupini liječenoj ciklofosamidom primali su terapiju održavanja azatioprinom tokom razdoblja praćenja. Bolesnici u obje skupine su tokom 1 do 3 dana primali pulsnu intravensku (i.v.) terapiju metilprednizolonom u dozi od 1000 mg na dan (ili drugi glukokortikoid u ekvivalentnoj dozi), a zatim peroralni prednizon (1 mg/kg na dan, ali ne više od 80 mg na dan). Postupno smanjivanje doze prednizona moralo se dovršiti do isteka 6 mjeseci od prve primjene ispitivanog lijeka.

Primarna mjera ishoda bilo je postizanje potpune remisije nakon 6 mjeseci, definirano kao BVAS/WG indeks 0 (Birmingham Vasculitis Activity Score za Wegenerovu granulomatozu) i bez primjene glukokortikoida. Prethodno postavljena granica neinferiornosti za razliku između terapija bila je 20%. Ispitivanje je pokazalo neinferiornost rituksimaba u odnosu na ciklofosamid u postizanju potpune remisije nakon 6 mjeseci (Tablica 14).

Djelotvornost je opažena i u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i u bolesnika s relapsirajućom bolešću (Tablica 15).

Tablica 14. Postotak bolesnika koji su postigli potpunu remisiju nakon 6 mjeseci (populacija s namjerom liječenja*)

	Rituksimab (n = 99)	Ciklofosamid (n = 98)	Razlika između terapija (rituksimab-ciklofosamid)
Stopa	63,6%	53,1%	10,6% 95,1%b CI (-3,2%, 24,3%) a

CI = interval pouzdanosti

* pretpostavka najgoreg slučaja

a Neinferiornost je dokazana jer je donja granica (-3,2%) veća od prethodno postavljene granice neinferiornosti (-20%).

b Nivo pouzdanosti od 95,1% odražava dodatni alfa od 0,001 koji uzima u obzir privremenu analizu djelotvornosti.

Tablica 15. Potpuna remisija nakon 6 mjeseci prema statusu bolesti

	Rituksimab	Ciklofosamid	Razlika (CI 95%)
	N=99	N=98	
	N=48	N=48	
	N=51	N=50	
Potpuna remisija			
Svi bolesnici	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Novodijagnosticirani	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6; 15,3)
Relaps	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Za bolesnike za koje nedostaju podaci primjenjuje se pretpostavka najgoreg slučaja

Potpuna remisija nakon 12 i 18 mjeseci

U skupini liječenoj rituksimabom 48% bolesnika postiglo je potpunu remisiju nakon 12 mjeseci, a 39% bolesnika postiglo je potpunu remisiju nakon 18 mjeseci. Od bolesnika liječenih ciklofosamidom (te zatim azatioprinom radi održavanja potpune remisije) njih je 39% postiglo potpunu remisiju nakon 12 mjeseci, a 33% bolesnika postiglo je potpunu remisiju nakon 18 mjeseci. Od 12. do 18. mjeseca zabilježeno je 8 relapsa u skupini koja je primala rituksimab u usporedbi s četiri u skupini liječenoj ciklofosamidom.

Ponovno liječenje rituksimabom

Temeljem procjene ispitivača, 15 je bolesnika primilo drugi ciklus rituksimaba za liječenje relapsa aktivnosti bolesti koji je nastupio 6 do 18 mjeseci nakon prvog ciklusa rituksimaba. Malobrojni podaci iz sadašnjeg ispitivanja ne dozvoljavaju donošenje zaključaka o djelotvornosti daljnjih ciklusa lijeka u rituksimaba bolesnika s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom.

Nastavak imunosupresivne terapije može biti primjeren osobito za bolesnike s rizikom od relapsa (tj. one koji u anamnezi već imaju relapse i granulomatozu s poliangitisom ili bolesnike u kojih se tokom praćenja uz PR3-ANCA ustanovi i rekonstitucija B-limfocita). Kada se postigne remisija primjenom, rituksimaba može se razmotriti nastavak imunosupresivne terapije u cilju sprječavanja relapsa. Djelotvornost i sigurnost terapije održavanja rituksimabom nije ustanovljena.

Laboratorijski nalazi

Ukupno je 23/99 (23%) bolesnika liječenih rituksimabom u ovom ispitivanju do 18. mjeseca bilo pozitivno na HACA-u. Niti jedan od 99 bolesnika liječenih rituksimabom nije bio pozitivan na HACA-u pri probiru. Nije jasna klinička važnost stvaranja HACA antitijela u bolesnika liječenih rituksimabom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne-Hodgkinov limfom

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 298 bolesnika s NHL-om koji su primili jednu ili više infuzija rituksimaba, samog ili u kombinaciji s CHOP terapijom (primijenjene doze rituksimaba bile su u rasponu od 100 do 500 mg/m²), procjene za tipičnu populaciju bolesnika bile su: za nespecifični klirens (CL1) 0,14 l/dan, specifični klirens (CL2) kojemu su vjerovatno pridonijele B-stanice ili zahvaćenost tumorom 0,59 l/dan, a za volumen distribucije u središnjem odjeljku (V1) 2,7 l/dan.

Procijenjeni medijan terminalnog poluvremena eliminacije rituksimaba iznosi 22 dana (raspon od 6,1 do 52 dana). Početni broj CD19-pozitivnih stanica i veličina mjerljivih tumorskih lezija pridonijeli su nekim varijabilnostima CL2 rituksimaba u podacima prikupljenima od 161 bolesnika koji su primali 375 mg/m² lijeka intravenskom infuzijom jedanput sedmično tokom 4 sedmice. Bolesnici s većim brojem CD19-pozitivnih stanica ili većim tumorskim lezijama imali su veći CL2. Međutim, velika varijabilnost nivoa CL2 između pojedinih bolesnika utvrđena je i nakon izuzimanja CD19-pozitivnih stanica i veličine tumorskih lezija. V1 se mijenjao ovisno o tjelesnoj površini i primjeni CHOP terapije. Razlike u V1 s obzirom na razlike u tjelesnoj površini (od 1,53 do 2,32 m²) odnosno

istovremenu CHOP terapiju bile su relativno male (27,1% odnosno 19,0%). Dob, spol i procjena sposobnosti za svakodnevni život prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije nisu utjecali na farmakokinetiku rituksimaba. Ova analiza upućuje na zaključak da prilagodba doze rituksimaba prema bilo kojoj od testiranih kovarijanti vjerovatno neće znatno smanjiti njegove farmakokinetičke varijabilnosti.

Srednja vrijednost C_{max} nakon četvrte intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m², u razmacima od sedmica dana u 203 bolesnika s NHL-om koji prethodno nisu primali rituksimab, iznosila je 486 µg/ml (raspon od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituksimab je bilo moguće otkriti u serumu bolesnika 3 - 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Nakon primjene rituksimaba u dozi od 375 mg/m² u obliku intravenske infuzije, osam puta u u razmacima od sedmica dana u 37 bolesnika s NHL-om, srednja vrijednost C_{max} povećavala se sa svakom sljedećom infuzijom, a vrijednosti su se kretale od prosječnih 243 µg/ml (raspon 16-582 µg/ml) nakon prve infuzije do 550 µg/ml (raspon 171-1177 µg/ml) nakon osme infuzije.

Farmakokinetički profil rituksimaba kada se primjenjuje u 6 infuzija u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP hemoterapije sličan je profilu rituksimaba kada se primjenjuje samostalno.

Hronična limfocitna leukemija

Rituksimab je primijenjen intravenskom infuzijom u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu, koja je povećana na 500 mg/m² u svakom od narednih pet ciklusa, u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom u bolesnika s CLL-om. Prosječni C_{max} (N = 15) nakon pete infuzije od 500 mg/m² iznosio je 408 µg/ml (raspon 97-764 µg/ml), dok je prosječan terminalni poluvijek bio 32 dana (raspon 14-62 dana).

Reumatoidni artritis

Nakon dvije intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 1000 mg u razmaku od dvije sedmice prosječan terminalni poluvijek bio je 20,8 dana (raspon 8,58 do 35,9 dana), prosječan sistemski klirens 0,23 l/dan (raspon 0,091 do 0,67 l/dan), a prosječan volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 4,6 l (raspon od 1,7 do 7,51 l). Populacijskom farmakokinetičkom analizom istih podataka dobivene su slične srednje vrijednosti sistemskog klirensa i poluvijeka od 0,26 l/dan odnosno 20,4 dana. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su tjelesna površina i spol bili najvažnije kovarijate za objašnjenje varijabilnosti u farmakokinetičkim parametrima između ispitanika. Nakon prilagodbe s obzirom na tjelesnu površinu muški su ispitanici imali veći volumen raspodjele i brži klirens nego ispitanice. Farmakokinetičke razlike s obzirom na spol ne smatraju se klinički značajnima te nije potrebno prilagođavati dozu. Nema farmakokinetičkih podataka o bolesnicima s oštećenjem jetre ili bubrega.

Farmakokinetika rituksimaba ispitana je nakon dvije intravenske (i.v.) doze od 500 mg i 1000 mg, primijenjene 1. i 15. dana u četiri ispitivanja. U svim su tim ispitivanjima farmakokinetička svojstva rituksimaba bila razmjerna dozi u ograničenom ispitivanom rasponu doza. Prosječni C_{max} rituksimaba u serumu nakon prve infuzije kretao se između 157 i 171 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 298 i 341 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Nakon druge se infuzije prosječni C_{max} kretao između 183 i 198 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 355 i 404 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije iznosilo je od 15 do 16 dana u skupini koja je primala dozu od 2 x 500 mg te 17 do 21 dan u skupini koja je primala dozu od 2 x 1000 mg. Prosječni C_{max} za obje je doze bio 16% do 19% veći nakon druge infuzije u usporedbi s prvom infuzijom.

Ispitana su farmakokinetička svojstva rituksimaba nakon dvije intravenske doze od 500 mg i 1000 mg primijenjene u ponovnom liječenju u drugom ciklusu. Prosječni C_{max} rituksimaba u serumu nakon prve infuzije bio je 170 do 175 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno 317 do 370 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Nakon druge infuzije vrijednost C_{max} iznosila je 207 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg te 377 do 386 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije nakon druge infuzije i drugog ciklusa iznosilo je 19 dana za dozu od 2 x 500 mg te od 21 do 22 dana za dozu od 2 x 1000 mg. Farmakokinetički parametri za rituksimab bili su slični tokom dva ciklusa liječenja.

Farmakokinetički parametri u populaciji koja nije zadovoljavajuće odgovorila na liječenje

TNF-inhibitorom su uz isti režim doziranja (2 x 1000 mg, intravenski, u razmaku od dvije sedmice) bili slični, uz prosječnu najvišu koncentraciju u serumu od 369 µg/ml i srednji terminalni poluvijek od 19,2 dana.

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka za 97 bolesnika s s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji su primali rituksimab u dozi od 375 mg/m² jedanput sedmično tokom četiri sedmice, procijenjen medijan terminalnog poluvremena eliminacije bio je 23 dana (raspon od 9 do 49 dana). Srednja vrijednost klirensa rituksimaba iznosila je 0,313 l/dan (raspon: 0,116 do 0,726 l/dan), a volumena raspodjele 4,50 l (raspon: 2,25 do 7,39 l). Čini se da su farmakokinetički parametri rituksimaba u tih bolesnika slični onima opaženima u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rituksimab se pokazao visoko specifičnim za CD20 antigen na B-stanicama. Ispitivanja toksičnosti na Cynomolgus majmunima nisu pokazala druge učinke osim očekivane farmakološke deplecije B-stanica u perifernoj krvi i limfoidnom tkivu.

Ispitivanja razvojne toksičnosti koja su provedena na Cynomolgus majmunima pri dozama do 100 mg/kg (primjena od 20. do 50. dana gestacije) nisu pokazala znakove toksičnosti za fetus koju bi uzrokovao rituksimab. Ipak, primijećena je o dozi ovisna farmakološka deplecija B-stanica u limfoidnim organima fetusa, koja se nastavila postnatalno i bila popraćena smanjenjem nivoa IgG-a u novorođenih životinja. Broj B-stanica u tih se životinja vratio na normalan nivo unutar 6 mjeseci od rođenja te nije ugrozio reakciju na cijepljenje.

Nisu provedeni standardni testovi za ispitivanje mutagenosti jer takvi testovi nisu relevantni za ovu molekulu. Nisu provedena dugoročna istraživanja na životinjama kako bi se ustanovio kancerogeni potencijal rituksimaba. Nisu provedena specifična istraživanja kojima bi se utvrdio učinak rituksimaba na plodnost. U istraživanjima opće toksičnosti na makaki majmunima nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka niti ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrate dihidrat
polisorbat 80
natrijev hlorid
hloridna kiselina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Rituximab Biocad i polivinilhloridnih ili polietilenskih vrećica ili kompleta za infuziju.

6.3 Rok trajanja

Neotvorena bočica
30 mjeseci

Razrijeđen lijek

Pripremljena infuzijska otopina lijeka Rituximab Biocad fizički je i hemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga još 12 sati na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uslovi prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Spremnik čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) s gumenim čepom stisnutim aluminijskom stezaljkom koje sadrže 100 mg rituksimaba u 10 ml. Pakovanje od 2 bočice.

Staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) s gumenim čepom stisnutim aluminijskom stezaljkom koje sadrže 500 mg rituksimaba u 50 ml. Pakovanje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rituximab Biocad je dostupan u sterilnim, jednokratnim apirogenim bočicama, bez konzervansa.

U aseptičkim uslovima izvucite potrebnu količinu lijeka Rituximab Biocad i razrijedite do izračunate koncentracije od 1 do 4 mg/ml rituksimaba u vrećici za infuziju koja sadrži sterilni apirogeni otopinu natrijevog hlorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu vodenu otopinu glukoze. Lagano preokrenite vrećicu kako bi se izmiješao sadržaj i izbjeglo pjenjenje. Potrebno je voditi brigu o sterilnosti pripremljene otopine. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatike, treba primjenjivati aseptičku tehniku. Lijekovi koji se primjenjuju parenteralno moraju se prije primjene vizuelno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Co.Medprom d.o.o.
Nenada Kostića 24a
78000 Banja Luka

Ime i adresa proizvođača lijeka (administrativno sjedište)

BIOCAD HONG KONG LIMITED
Premises No.704, Dubai Science Park, Towers-North
Dubai, UAE

Ime i adresa proizvođača lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)

JSC BIOCAD

Russian Federation

Moscow Region, Krasnogorsk Urban District, the Settlement of Petrovo-Dalneye, ul.
Promyshlennaya, d. 5

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rituximab Biocad 100mg/10ml koncentrat za otopinu za infuziju: 04-07.3-1-10445/18 od 28.12.2021.
Rituximab Biocad 500mg koncentrat za otopinu za infuziju: 04-07.3-1-10444/18 od 25.03.2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

26.03.2024.

1.SPC.020.1.029.01

Odobreno
ALMBIH
26.3.2024.