

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjena dejstva za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja neželjenih dejstava pogledati dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rixathon 100 mg koncentrat za rastvor za infuziju

Rixathon 500 mg koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rixathon 100 mg koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg rituksimaba.

Rixathon 500 mg koncentrat za rastvor za infuziju

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 kromatografijom i izmjenom iona, uključujući specifične postupke inaktivacije i uklanjanja virusa.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem

Ovaj lijek sadrži do 23,06 mmol (ili 530,1 mg) natrija po dozi.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rixathon je indiciran kod odraslih u sljedećim indikacijama:

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Rixathon je u kombinaciji s kemoterapijom indiciran u liječenju pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji prethodno nisu liječeni.

Terapija održavanja lijekom Rixathon indicirana je u liječenju pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma koji su odgovorili na uvodnu terapiju.

Monoterapija lijekom Rixathon indicirana je u liječenju odraslih pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na kemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon kemoterapije.

Rixathon je u kombinaciji s CHOP kemoterapijom (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) indiciran u liječenju odraslih pacijenata s CD20 pozitivnim difuznim ne-Hodgkinovim limfomom velikih B-stanica.

Rixathon je u kombinaciji s kemoterapijom indiciran za liječenje pedijatrijskih pacijenata (u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), Burkittovim limfomom (BL)/Burkittovom leukemijom (akutnom leukemijom zrelih B-limfocita [engl. *B-cell acute leukaemia*, B-AL]) ili limfomom nalik Burkittovu (engl. *Burkitt-like lymphoma*, BLL).

Hronična limfocitna leukemija (HLL)

Rixathon je u kombinaciji s kemoterapijom indiciran za liječenje pacijenata s prethodno neliječenom i relapsirajućom/refraktornom hroničnom limfocitnom leukemijom. Dostupni su samo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za pacijente prethodno liječene monoklonskim antitijelima uključujući Rixathon, kao i za pacijente refraktorne na prethodno liječenje lijekom Rixathon u kombinaciji s kemoterapijom.

Za dodatne informacije, pogledati dio 5.1.

Reumatoidni artritis

Rixathon je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje odraslih pacijenata 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 Rixathon u kombinaciji s metotreksatom usporava napredovanje oštećenja zglobova, ocijenjeno radiografski, te poboljšava fizičku funkciju.

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

Rixathon je u kombinaciji s glukokortikoidima indiciran za liječenje odraslih pacijenata s teškom aktivnom granulomatozom s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) (GPA) i mikroskopskim poliangitisom (MPA).

Rixathon je u kombinaciji s glukokortikoidima indiciran za poticanje remisije kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om (Wegenerovom granulomatozom) i MPA-om.

Obični pemfigus (*pemphigus vulgaris*, PV)

Rixathon je indiciran za liječenje pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom običnog pemfigusa (PV).

4.2 Doziranje i način primjene

Rixathon treba primjenjivati pod izravnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika i u okruženju u kojem su izravno dostupni svi uređaji za oživljavanje (pogledati dio 4.4).

Premedikacija i profilaksa

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

Kod odraslih pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom i hroničnom limfocitnom leukemijom potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se Rixathon ne primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

Kod pedijatrijskih pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom potrebno je primijeniti premedikaciju paracetamolom i H1 antihistaminikom (tj. difenhidraminom ili ekvivalentom) 30 - 60 minuta prije početka infuzije lijeka Rixathon. Uz to treba primijeniti i prednizon, kako je navedeno u Tabeli 1.

Za pacijente s HLL-om preporučuje se profilaksa primjerenom hidracijom i primjenom lijekova koji inhibiraju stvaranje mokraćne kiseline 48 sati prije početka terapije kako bi se smanjio rizik od sindroma lize tumora. Kod pacijenata s HLL-om koji imaju broj limfocita $> 25 \times 10^9/l$ preporučuje se primjena prednizona/prednizolona u dozi od 100 mg intravenski neposredno prije infuzije lijeka Rixathon kako bi se smanjila stopa i težina akutne infuzijske reakcije i/ili sindroma otpuštanja citokina. Kod pacijenata s reumatoidnim artritismom, granulomatozom s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) ili mikroskopskim poliangitisom ili običnim pemfigusom 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 Rixathon.

Kod pacijenata s granulomatozom s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) ili mikroskopskim poliangitisom se prije prve infuzije lijeka Rixathon preporučuje intravenska primjena metilprednizolona u dozi od 1000 mg na dan tokom 1 do 3 dana (posljednja doza metilprednizolona može se dati istog dana kao i prva infuzija lijeka Rixathon). Nakon toga, treba tokom i nakon uvodnog liječenja lijekom Rixathon u trajanju od 4 sedmice peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 80 mg na dan i što brže postepeno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi).

Kod pacijenata koji imaju GPA/MPA ili PV preporučuje se profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* tokom i nakon liječenja lijekom Rixathon, prema potrebi i u skladu s lokalnim smjernicama za kliničku praksu.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata s GPA-om ili MPA-om prije prve intravenske infuzije lijeka Rixathon treba intravenski primijeniti tri dnevne doze metilprednizolona od 30 mg/kg na dan (ne više od 1 g na dan) za liječenje simptoma teškog vaskulitisa. Prije prve infuzije lijeka Rixathon mogu se intravenski primijeniti do tri dodatne dnevne doze metilprednizolona od 30 mg/kg.

Nakon završetka intravenske primjene metilprednizolona pacijentima treba peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 60 mg na dan) i što brže postepeno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi (pogledati dio 5.1).

Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju GPA ili MPA preporučuje se profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* prema potrebi tokom i nakon liječenja lijekom Rixathon.

Doziranje

Važno je provjeriti tekst na pakovanju lijeka kako bi se osiguralo da pacijent primi odgovarajuću formulaciju lijeka (formulaciju za intravenoznu ili subkutanu primjenu), u skladu s onim što je propisano.

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinovano liječenje

Preporučena doza lijeka Rixathon u kombinaciji s kemoterapijom za uvodno liječenje pacijenata s prethodno neliječenim ili relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom iznosi 375 mg/m² površine tijela po ciklusu, tokom najviše 8 ciklusa.

Rixathon se treba primijeniti prvog dana svakog kemoterapijskog ciklusa, nakon intravenske primjene glukokortikoidne komponente kemoterapije, ako je liječenje obuhvaća.

Terapija održavanja

- Prethodno neliječeni folikularni limfom

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

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

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

Rixathon se treba davati u kombinaciji s CHOP kemoterapijom. Preporučena doza je 375 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se prvog dana svakog ciklusa kemoterapije nakon intravenske infuzije glukokortikoidne komponente CHOP-a, tokom 8 ciklusa. Sigurnost i djelotvornost rituksimaba u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima u liječenju difuznog ne-Hodgkinovog limfoma velikih B-stanica nisu ustanovljene.

Prilagođavanje doze tokom liječenja

Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka Rixathon. Kad se Rixathon primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, moraju se primijeniti uobičajena smanjenja doze kemoterapijskih lijekova.

Hronična limfocitna leukemija

Preporučena doza lijeka Rixathon u kombinaciji s kemoterapijom za prethodno neliječene pacijente i pacijente 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. Kemoterapiju treba primijeniti nakon infuzije lijeka Rixathon.

Reumatoidni artritis

Pacijenti koji se liječe lijekom Rixathon moraju kod svake infuzije dobiti karticu s upozorenjima za pacijenta.

Ciklus liječenja lijekom Rixathon čine dvije intravenske infuzije od 1000 mg. Preporučena doza lijeka Rixathon 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 do 24 sedmica od početnog liječenja. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih u tom periodu nema vidljivih znakova koristi terapije.

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

Pacijenti koji se liječe lijekom Rixathon moraju kod svake infuzije dobiti karticu s upozorenjima za pacijenta.

Poticanje remisije kod odraslih

Preporučena doza lijeka Rixathon 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).

Terapija održavanja kod odraslih

Nakon primjene lijeka Rixathon za poticanje remisije, terapiju održavanja kod odraslih pacijenata sa GPA i MPA treba započeti najmanje 16 sedmica nakon posljednje infuzije lijeka Rixathon.

Nakon poticanja remisije primjenom drugih imunosupresiva koji se koriste u standardnom liječenju, terapiju održavanja lijekom Rixathon treba započeti tokom 4-sedmičnog razdoblja nakon nastupa remisije bolesti.

Rixathon se treba primijeniti u obliku dvije i.v. infuzije od 500 mg u razmaku od dvije sedmice, nakon čega se primjenjuje doza od 500 mg i.v. infuzijom svakih 6 mjeseci. Pacijenti trebaju primati lijek Rixathon najmanje 24 mjeseca nakon postizanja remisije (odsutnost kliničkih znakova i simptoma bolesti). Kod pacijenata koji bi mogli biti izloženi većem riziku od relapsa ljekari trebaju razmotriti duže trajanje terapije održavanja lijekom Rixathon (do 5 godina).

Obični pemfigus

Pacijenti koji se liječe lijekom Rixathon moraju kod svake infuzije dobiti karticu s upozorenjima za pacijenta.

Preporučena doza lijeka Rixathon za liječenje običnog pemfigusa iznosi 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a potom se nakon dvije sedmice primjenjuje druga doza od 1000 mg intravenskom infuzijom u kombinaciji s glukokortikoidima čija se doza postepeno smanjuje.

Terapija održavanja

Za terapiju održavanja treba primijeniti dozu od 500 mg intravenskom infuzijom u 12. i 18. mjesecu, a zatim svakih 6 mjeseci ako je potrebno, na temelju kliničke ocjene.

Liječenje relapsa

U slučaju relapsa pacijenti mogu primiti i.v. dozu od 1000 mg. Zdravstveni radnik treba razmotriti i nastavak primjene ili povećanje doze glukokortikoida na temelju kliničke ocjene.

Sljedeća infuzija se smije primijeniti najranije 16 sedmica nakon prethodne infuzije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne-Hodgkinov limfom

Kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om lijek Rixathon treba primjenjivati u kombinaciji sa sistemskim kemoterapijskim protokolom LMB (*Lymphome Malin B*) (pogledati Tabele 1 i 2). Preporučena doza lijeka Rixathon je 375 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se i.v. infuzijom. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Rixathon, osim prema površini tijela.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rixathon kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina ustanovljene su samo u indikaciji prethodno neliječenog uznapredovalog CD20 pozitivnog DLBCL-a/BL-a/B-AL-a/BLL-a. Dostupni su samo ograničeni podaci za pacijente mlađe od 3 godine. Za dodatne informacije pogledati dio 5.1.

Rixathon se ne smije primjenjivati kod pedijatrijskih pacijenata s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom mlađih od 6 mjeseci (pogledati dio 5.1).

Tabela 1 Doziranje lijeka Rixathon za liječenje ne-Hodgkinova limfoma kod pedijatrijskih pacijenata

Ciklus	Dan liječenja	Pojedinosti vezane uz primjenu
Prefaza (COP)	Rixathon se ne primjenjuje	-
1.ciklus uvodne terapije (COPDAM1)	-2. dan (odgovara 6. danu prefaze) 1. infuzija lijeka Rixathon	Tokom 1. ciklusa uvodne terapije prednizon se daje kao dio ciklusa kemoterapije i treba ga primijeniti prije lijeka Rixathon.
	1.dan 2. infuzija lijeka Rixathon	Rixathon se daje 48 sati nakon prve infuzije lijeka Rixathon.
2.ciklus uvodne terapije	-2. dan 3. infuzija lijeka Rixathon	U 2. ciklusu uvodne terapije prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka Rixathon.

(COPDAM2)	1. dan 4. infuzija lijeka Rixathon	Rixathon se daje 48 sati nakon treće infuzije lijeka Rixathon.
1.ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 5. infuzija lijeka Rixathon	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka Rixathon.
2.ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 6. infuzija lijeka Rixathon	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka Rixathon.
1.ciklus terapije održavanja (M1)	Od. 25. do 28. dana 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE) Rixathon se ne primjenjuje	Počinje kada se broj stanica u perifernoj krvi oporavi nakon 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE), uz ABN > 1,0 x 10 ⁹ /l i broj trombocita > 100 x 10 ⁹ /l
2.ciklus terapije održavanja (M2)	28. dan 1. ciklusa terapije održavanja (M1) Rixathon se ne primjenjuje	-
<p>ABN = apsolutni broj neutrofila; COP = ciklofosfamid, vinkristin, prednizon; COPDAM = ciklofosfamid, vinkristin, prednizon, doksorubicin, metotreksat; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotreksat; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), Vepesid (VP16)</p>		

Tabela 2 Plan liječenja za ne-Hodgkinov limfom kod pedijatrijskih pacijenata: kemoterapija koja se primjenjuje istovremeno sa lijekom Rixathon

Plan liječenja	Stadij bolesti	Pojedinosti vezane uz primjenu
Grupa B	Bolest stadija III i visoka razina LDH (> 2 x iznad normale), bolest stadija IV koja ne zahvaća SŽS	Predfaza i zatim 4 ciklusa: 2 ciklusa uvodne terapije (COPADM) uz visoku dozu metotreksata (3 g/m ²) i 2 ciklusa konsolidacijske terapije (CYM)
Grupa C	Grupa C1: B-AL koji ne zahvaća CNS te bolest stadija IV i B-AL koji zahvaćaju CNS, ali ne i cerebrospinalnu tekućinu	Predfaza i zatim 6 ciklusa: 2 ciklusa uvodne terapije (COPADM) uz visoku dozu metotreksata (8 g/m ²), 2 ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE) i 2 ciklusa terapije održavanja (M1 i M2)
	Grupa C3: B-AL koji zahvaća cerebrospinalnu tekućinu, bolest stadija IV koja zahvaća cerebrospinalnu tekućinu	
Cikluse treba primijeniti jedan za drugim čim se krvna slika oporavi, a pacijentovo stanje to dopusti, osim ciklusa terapije održavanja, koji se primjenjuju u intervalima od 28 dana		
B-AL = Burkittova leukemija (akutna leukemija zrelih B-limfocita); CNS = centralni nervni sistem; LDH = laktat dehidrogenaza		

Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA)

Poticanje remisije

Preporučena doza lijeka Rixathon za poticanje remisije kod pedijatrijskih pacijenata s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om iznosi 375 mg/m² tjelesne površine, primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput sedmično tokom 4 sedmice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rixathon kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina) ustanovljene su samo za indikacije teškog aktivnog GPA ili MPA.

Rixathon se ne smije primjenjivati kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om zbog mogućeg nedovoljno dobrog imunološkog odgovora na pedijatrijska cjepiva protiv čestih dječjih bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem (npr. ospica, zaušnjaka, rubele i dječje paralize) (pogledati dio 5.1).

Starije osobe

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

Način primjene

Pripremljeni rastvor lijeka Rixathon treba primijeniti intravenskom infuzijom kroz posebnu infuzijsku liniju. Ne smije se primijeniti brzom intravenskom injekcijom niti kao bolus.

Pacijente treba pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave sindroma otpuštanja citokina (pogledati dio 4.4). Pacijentima kod kojih se pojave znakovi teških reakcija, posebno jaka dispneja, bronhospazam ili hipoksija, odmah treba prekinuti primjenu infuzije. Pacijentima 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 kod jednog pacijenta 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 ista teška neželjena dejstva pojave i drugi put, treba ozbiljno razmotriti prekid liječenja ovisno o pojedinom slučaju.

Blage ili umjerene reakcije na infuziju (pogledati 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 Rixathon 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.

Pedijatrijskih pacijenti - ne-Hodgkinov limfom

Prva infuzija

Preporučena početna brzina infuzije je 0,5 mg/kg/sat (najviše 50 mg/sat); ako ne nastupe reakcije preosjetljivosti ili reakcije na infuziju, brzina se može povećavati za 0,5 mg/kg/sat svakih 30 minuta, do najviše 400 mg/sat.

Daljnje infuzije

Sljedeće doze lijeka Rixathon mogu se dati početnom brzinom infuzije od 1 mg/kg/sat (najviše 50 mg/sat); brzina se može povećavati za 1 mg/kg/sat svakih 30 minuta, do najviše 400 mg/sat.

Samo reumatoidni artritis

Alternativni raspored primjene daljnjih infuzija većom brzinom

Ako pacijenti nisu razvili ozbiljnu reakciju na infuziju tokom prve ili neke od sljedećih infuzija doze od 1000 mg lijeka Rixathon 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 pacijent dobro podnosi bržu infuziju, opisani se raspored može primijeniti i u daljnjim infuzijama.

Pacijentima 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 supstancu, mišje proteine ili neku od ostalih pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne, teške infekcije (pogledati dio 4.4).

Teško imunokompromitovani pacijenti.

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

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

Aktivne, teške infekcije (pogledati dio 4.4).

Teško imunokompromitovani pacijenti.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, zaštićeno ime i broj serije primijenjenog lijeka treba jasno evidentirati.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Svim pacijentima s reumatoidnim artritisom, granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom ili običnim pemfigusom koji se liječe lijekom Rixathon potrebno je uz svaku infuziju dati karticu s upozorenjima za pacijenta. Kartica sadrži važne informacije o sigurnosti za pacijente, vezane uz potencijalno povećani rizik od infekcija, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML).

Nakon primjene lijeka Rixathon prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom. Pacijenti se moraju redovno 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 pacijenta kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološki poremećaj, i ako je tako, upućuju li možda na PML. Ako je klinički indicirano, treba razmotriti konsultaciju s neurologom.

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

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

Ako se u pacijenta razvije PML, primjena lijeka Rixathon mora se trajno obustaviti.

Opažena je stabilizacija ili poboljšanje ishoda nakon ponovne uspostave funkcije imunološkog sistema u imunokompromitovanih pacijenata 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 lijeka Rixathon 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, opisuje se u nastavku. One nisu posebno povezane s određenim putem primjene lijeka Rixathon pa je njihova pojava moguća kod primjene obje formulacije.

Pri primjeni lijeka Rixathon u formulaciji za intravensku primjenu nakon njegovog stavljanja u promet prijavljene su teške reakcije na infuziju sa smrtnim ishodom, koje su nastupile 30 minuta do 2 sata nakon početka prve intravenske infuzije Rixathona. Kod tih su reakcija bili karakteristični plućni događaji, a u nekim su slučajevima uključivale brzu lizu tumora te obilježja sindroma lize tumora, uz groznicu, zimicu, tresavicu, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (pogledati dio 4.8).

Teški oblik sindroma otpuštanja citokina očituje se teškom dispnejom, često popraćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz groznicu, zimicu, tresavicu, urtikariju i angioedem. Taj sindrom može biti povezan s nekim značajkama sindroma lize tumora, na primjer hiperurikemijom, hiperkalijemijom, hipokalcijemijom, hiperfosfatemijom, akutnim zatajenjem bubrega, povišenim nivoom laktat dehidrogenaze (LDH), kao i s akutnim zatajenjem disajnog sistema i smrću. Akutno zatajenje disajnog 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. Pacijenti s ranijom respiratornom insuficijencijom ili oni s tumorskim infiltratom na plućima imaju povećan rizik za lošiji ishod te ih treba liječiti s povećanim oprezom. Kod pacijenata kod kojih se pojavi teški oblik sindroma otpuštanja citokina mora se odmah prekinuti primjena infuzije (pogledati dio 4.2) i primijeniti agresivno simptomatsko liječenje. Obzirom da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti pogoršanje, takvi se pacijenti moraju pažljivo nadzirati sve dok se sindrom lize tumora i plućni infiltrat ne riješe ili povuku. Daljnje liječenje pacijenata nakon nestanka svih znakova i simptoma rijetko je rezultovalo ponavljanjem teškog oblika sindroma otpuštanja citokina.

Pacijente s velikom zahvaćenošću tumorom ili visokim brojem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulirajućih zloćudnih stanica, kao što su pacijenti s HLL-om, kod kojih može postojati povećan rizik od naročito teškog sindroma otpuštanja citokina, treba liječiti uz poseban oprez. Te pacijente treba vrlo pažljivo nadzirati tokom cijeloga trajanja prve infuzije. Kod tih pacijenata 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 $> 25 \times 10^9/l$.

Kod 77% pacijenata liječenih lijekom Rixathon primijećena su neželjena dejstva vezana uz primjenu infuzije (uključujući sindrom otpuštanja citokina praćen hipotenzijom i bronhospazmom kod 10% pacijenata), pogledati dio 4.8. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida infuzije Rixathona i primjene antipiretika, antihistaminika te ponekad kisika, intravenske primjene fiziološkog rastvora ili bronhodilatatora te po potrebi glukokortikoida. O teškim neželjenim dejstvima pogledati u prethodnom dijelu o sindromu otpuštanja citokina.

Nakon intravenske primjene proteina pacijentima 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 lijeka Rixathon. 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 Rixathona može doći do hipotenzije, potrebno je razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivnih lijekova 12 sati prije davanja infuzije lijeka Rixathon.

Srčani poremećaji

Kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon pojavljivali su se angina pectoris, srčane aritmije poput undulacije i fibrilacije atriya, zatajenje srca i/ili infarkt miokarda. Stoga treba pomno nadzirati pacijente koji u anamnezi imaju bolest srca i/ili kardiotoksičnu kemoterapiju.

Hematološke toksičnosti

Iako Rixathon primijenjen u monoterapiji nema mijelosupresivan učinak, potreban je oprez kada se razmatra liječenje pacijenata 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 pacijenata ograničeno. Rixathon je primijenjen kod 21 pacijenta s autolognom transplantacijom koštane srži i drugim rizičnim grupama pacijenata s pretpostavljenom smanjenom funkcijom koštane srži, a da nije došlo do mijelotoksičnosti.

Tokom terapije lijekom Rixathon potrebno je redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku, uključujući broj neutrofila i trombocita.

Infekcije

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

Ljekari trebaju biti oprezni ako razmatraju primjenu lijeka Rixathon kod pacijenata s anamnezom rekurentnih ili hroničnih infekcija ili postojećim stanjima koje ih mogu dodatno predisponirati za ozbiljne infekcije (pogledati dio 4.8).

Kod osoba koje su primale Rixathon prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom. Većina je tih osoba bila izložena i citotoksičnoj kemoterapiji. Ograničeni podaci iz jednog ispitivanja kod pacijenata s relapsirajućim/refraktornim HLL-om ukazuju da liječenje Rixathonom može također pogoršati ishod primarne infekcije hepatitisom B. Sve pacijente treba obavezno prije početka liječenja lijekom Rixathon testirati na virus hepatitisa B (HBV). Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih biljega, u skladu sa lokalnim smjernicama. Pacijenti s aktivnim hepatitisom B ne smiju se liječiti lijekom Rixathon. Pacijenti 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 i skladu sa lokalnim standardima s ciljem prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Nakon stavljanja lijeka Rixathon u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata s NHL-om i HLL-om (pogledati dio 4.8). Većina pacijenata primala je Rixathon u kombinaciji s kemoterapijom ili u postupku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Slučajevi enterovirusnog meningoencefalitisa, uključujući smrtno ishode, prijavljeni su nakon primjene rituksimaba.

Lažno negativni rezultat seroloških testova

Zbog rizika od lažno negativnih rezultata seroloških testova, trebalo bi razmotriti alternativne dijagnostičke alate u slučaju pacijenata sa simptomima koji ukazuju na rijetku infektivnu bolest, npr. virus Zapadnog Nila

i neuroboreliozu.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja lijekom Rixathon nije ispitivana kod pacijenata s NHL-om i HLL-om pa se cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje. Pacijenti liječeni lijekom Rixathon mogu primiti neživa cjepiva. Međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U nerandomizovanom ispitivanju, pacijenti u relapsu NHL-a niskog stepena malignosti koji su primali monoterapiju lijeka Rixathon su u poređenju 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 pacijente s HLL-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 lijekom Rixathon.

Kožne reakcije

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

Pedijatrijska populacija

Dostupni su samo ograničeni podaci za pacijente mlađe od 3 godine. Za dodatne informacije, pogledati dio 5.1.

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis i obični pemfigus

Pacijenti s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni metotreksatom

Primjena lijeka Rixathon ne preporučuje se kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom jer nije utvrđen povoljan omjer koristi i rizika.

Reakcije povezane s infuzijom

Rixathon se povezuje s reakcijama na infuziju, koje mogu biti posljedica otpuštanja citokina i/ili drugih hemijskih medijatora.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom kod pacijenata 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 groznica. Općenito je udio pacijenata 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 (pogledati 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 fiziološkog rastvora ili bronhodilatatora te, po potrebi, glukokortikoida. Pacijente s postojećim srčanim tegobama i one koji su ranije imali neželjena dejstva na srcu i plućima treba strogo nadzirati. Ovisno o težini infuzijske reakcije i potrebnim intervencijama treba privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka Rixathon. 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 lijeka Rixathon.

Nema podataka o sigurnosti lijeka Rixathon kod pacijenata s umjerenim zatajenjem srca (NYHA stepen III) ili teškom, nekontrolisanom bolešću srca i krvnih žila. Kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon

primijećena je pojava simptoma već postojeće ishemijske bolesti srca, poput angine pectoris te fibrilacija i undulacija atriya. Stoga se kod pacijenata s anamnezom srčanih poremećaja i onih koji su ranije imali neželjena dejstva na srcu i plućima prije liječenja lijekom Rixathon, mora razmotriti rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija kao posljedice reakcije na infuziju te ih se mora pažljivo nadzirati tokom liječenja. Obzirom da tokom infuzije Rixathona može doći do hipotenzije, treba razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivnih lijekova 12 sati prije primjene infuzije lijeka Rixathon.

Reakcije povezane s infuzijom kod pacijenata s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom i običnim pemfigusom bile su slične onima opaženima kod pacijenata s reumatoidnim artritismom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (pogledati dio 4.8).

Srčani poremećaji

Kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon pojavljivali su se angina pectoris, srčane aritmije poput undulacije i fibrilacije atriya, zatajenje srca i/ili infarkt miokarda. Stoga se pacijenti s anamnezom bolesti srca moraju pažljivo nadzirati (pogledati Reakcije povezane s infuzijom u gornjem tekstu).

Infekcije

S obzirom na mehanizam djelovanja lijeka Rixathon i činjenicu da B stanice igraju važnu ulogu u održavanju normalnog imunološkog odgovora, nakon terapije lijekom Rixathon pacijenti su izloženi povećanom riziku od infekcija (pogledati dio 5.1). Ozbiljne infekcije, uključujući one sa smrtnim ishodom, mogu se pojaviti tokom terapije lijekom Rixathon (pogledati dio 4.8). Rixathon se ne smije primijeniti pacijentima s aktivnom teškom infekcijom (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim infekcijama, pogledati dio 4.3) ili teško imunokompromitovanim pacijentima (npr. kada su nivoi CD4 ili CD8 stanica vrlo niski). Ljekari trebaju biti oprezni ako razmatraju primjenu lijeka Rixathon kod pacijenata s anamnezom rekurentnih ili hroničnih infekcija ili postojećim bolestima koje ih mogu dodatno predisponovati za ozbiljne infekcije, na primjer hipogamaglobulinemijom (pogledati dio 4.8).

Preporučuje se prije početka liječenja lijekom Rixathon odrediti nivo imunoglobulina.

Pacijente kod kojih se pojave znakovi i simptomi infekcije nakon terapije lijekom Rixathon treba odmah pregledati te odgovarajuće liječiti. Prije primjene sljedećeg ciklusa lijeka Rixathon treba ponovno procijeniti stanje pacijenta kako bi se utvrdio potencijalni rizik od infekcija.

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

Slučajevi enterovirusnog meningoencefalitisa, uključujući smrtno ishode, prijavljeni su nakon primjene rituksimaba.

Lažno negativni rezultat seroloških testova

Zbog rizika od lažno negativnih rezultata seroloških testova, trebalo bi razmotriti alternativne dijagnostičke alate u slučaju pacijenata sa simptomima koji ukazuju na rijetku infektivnu bolest, npr. virus Zapadnog Nila i neuroboreliozu.

Infekcije virusom hepatitisa B

Kod pacijenta s reumatoidnim artritismom, granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji su primali lijek Rixathon prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući one sa smrtnim ishodom.

Sve pacijente treba obavezno prije početka liječenja lijekom Rixathon testirati na virus hepatitisa B (HBV). Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih biljega, u skladu sa lokalnim smjernicama. Pacijenti s aktivnim hepatitisom B ne smiju se liječiti lijekom Rixathon. Pacijenti 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 u skladu sa lokalnim standardima s ciljem prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Odgodena neutropenija

Treba određivati neutrofile u krvi prije svakog ciklusa lijeka Rixathon, redovno tokom najduže 6 mjeseci nakon prestanka liječenja te po pojavi znakova ili simptoma infekcije (pogledati 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 (pogledati dio 4.8). U slučaju takvog događaja, uz sumnju na povezanost s lijekom Rixathon, liječenje se mora trajno prekinuti.

Imunizacija

Ljekari trebaju provjeriti pacijentov status cijepljenja, a pacijenti po mogućnosti trebaju primiti sva cjepiva predviđena važećim smjernicama o cijepljenju prije terapije lijekom Rixathon. Cijepljenje treba dovršiti najmanje 4 sedmice prije prve primjene lijeka Rixathon.

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

Pacijenti liječeni lijekom Rixathon mogu primiti neživa cjepiva. Međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U randomizovanom ispitivanju pacijenti s reumatoidnim artritisom koji su liječeni lijekom Rixathon i metotreksatom imali su, u poređenju s pacijentima 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 lijeka Rixathon. Ako je potrebno cijepljenje neživim cjepivom tokom primjenelijekova Rixathon, ono se mora dovršiti najmanje 4 sedmice prije početka sljedećeg ciklusa Rixathona.

Sveukupno iskustvo s ponavljanim ciklusima lijeka Rixathon tokom godine dana u liječenju reumatoidnog artritisa pokazalo je da su udjeli pacijenata 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 Rixathon 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 lijeka Rixathon (pogledati dio 4.5). Dostupni podaci pokazuju da je stopa klinički značajnih infekcija nepromijenjena kada se ti lijekovi primjenjuju kod pacijenata koji su prethodno liječeni lijekom Rixathon.

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

Zloćudne bolesti

Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Na osnovu ograničenog iskustva s lijekom Rixathon kod pacijenata s reumatoidnim artritisom (pogledati 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.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 2,3 mmol (52,6 mg) natrija po bočici od 10 ml te 11,5 mmol (ili 263,2 mg) natrija po bočici od 50 ml, što odgovara 2,6% (za bočicu od 10 ml) odnosno 13,2% (za bočicu od 50 ml) maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Kod pacijenata s HLL-om čini se da istovremena primjena lijeka Rixathon nije uticala na farmakokinetiku fludarabina niti ciklofosfamida. Isto tako, nije uočeno da fludarabin i ciklofosamid utiču na farmakokinetiku lijeka Rixathon.

Istovremena primjena s metotreksatom nije imala uticaja na farmakokinetiku rituksimaba kod pacijenata s reumatoidnim artritisom.

Kod pacijenata s titrima ljudskog antimišjeg antitijela (engl. *Human Anti-Mouse Antibody* HAMA) ili antitijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) mogu nastupiti alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti prilikom primjene drugih dijagnostičkih ili terapijskih monoklonskih antitijela.

Nakon primjene lijeka Rixathon 283 pacijenta s reumatoidnim artritisom nastavila su terapiju nekim biološkim DMARD-om. Kod tih je pacijenata stopa klinički značajnih infekcija za vrijeme primjene lijeka Rixathon iznosila 6,01 na 100 pacijent-godina, u poređenju s 4,97 na 100 pacijent-godina nakon primjene biološkog DMARD-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Zbog dugog vremena zadržavanja rituksimaba kod pacijenata s deplecijom B-stanica, žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tokom i 12 mjeseci nakon terapije lijekom Rixathon.

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljicu barijeru.

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rituksimab u majčino mlijeko kod ljudi. Međutim, obzirom da se majčin IgG izlučuje u majčino mlijeko, a rituksimab je otkriven u mlijeku majmunica u laktaciji, žene ne smiju dojiti tokom liječenja lijekom Rixathon 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 rukovanja mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju lijeka Rixathon na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, iako farmakološka aktivnost i dosad prijavljena neželjena dejstva ukazuju na to da Rixathon ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

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

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil lijeka Rixathon u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i hronične limfocitne leukemije temelji se na podacima o pacijentima koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Ti su pacijenti liječeni lijekom Rixathon u monoterapiji (početno liječenje ili terapija održavanja nakon početnog liječenja) ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Najčešće opažena neželjena dejstva kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon bile su reakcije povezane s infuzijom, koje su se kod većine pacijenata pojavile pri prvoj infuziji. Incidencija simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjuje u sljedećim infuzijama te nakon osam doza lijeka Rixathon iznosi manje od 1%.

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

Najčešće prijavljena ili primijećena ozbiljna neželjena dejstva bila su:

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

Druga prijavljena ozbiljna neželjena dejstva uključuju reaktivaciju hepatitisa B i PML (pogledati dio 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost neželjenih dejstava prijavljenih pri primjeni lijeka Rixathon u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom sažeta je u Tabeli 3. Kategorije učestalosti definisane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjenih dejstava su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Neželjena dejstva koja su uočena samo tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i za koje nije moguće procijeniti učestalost svrstana su u kategoriju „nepoznato“.

Tabela 3 Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima ili tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet kod pacijenata s NHL-om i HLL-om koji su lijek Rixathon primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji s kemoterapijom

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, *infekcije disajnog sistema, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, *akutni bronhitis, *sinusitis, hepatitis B ¹		Ozbiljne virusne infekcije ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	Enterovirusni meningoencefalitis ^{2,3}
Poremećaji 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 ⁴	Odgodena neutropenija ⁴
Poremećaji imunološkog sistema	Reakcije povezane s infuzijom ⁵ ,	Preosjetljivost		Anafilaksija	Sindrom lize tumora, sindrom	Akutna reverzibilna trombocitopenija

	angioedem				otpuštanja citokina ⁵ , serumska bolest	nija povezana s infuzijom ⁵
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećan nivo LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski poremećaji			Depresija, nervoza			
Poremećaji nervnog sistema		Parastezija, hipoestezija, agitacija, nesanica, vazodilatacija, omaglica, anksioznost	Disgeuzija		Periferna neuropatija, paraliza facijalnog živca ⁶	Kranijalna neuropatija, gubitak drugih osjeta ⁶
Poremećaji oka		Poremećaj u izlučivanju suza, konjuktivitis			Težak gubitak vida ⁶	
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus, bol u ušima				Gubitak sluha ⁶
Srčani poremećaji		*Infarkt miokarda ^{5,7} , aritmija, *fibrilacija atriya, tahikardija, *srčani poremećaj	*Zatajenje lijeve komore, *supraventrikularna tahikardija, *ventrikularna tahikardija, *angina, *ishemija miokarda, bradikardija	Teški srčani poremećaji ^{5,7}	Zatajenje srca ^{5,7}	
Krvnižilni poremećaji		Hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklastični vaskulitis	
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma		Bronhospazam ⁵ , bolest disajnog sistema, bol u prsima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	Astma, obliterirajući bronhiolitis, plućni poremećaj, hipoksija	Intersticijska bolest pluća ⁸	Zatajenje disajnog sistema ⁵	Infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sistema	Mučnina	Povraćanje, proljev, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	Povećanje abdomena		Gastrointestinalna perforacija ⁸	

Poremećaji 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) ⁸	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Hipertonija, mialgija, artralgiya, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Zatajenje bubrega ⁵	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Groznica, zimica, astenija, glavobolja	Bol u predjelu tumora, crvenilo uz osjećaj vrućine, opšta slabost, sindrom prehlade, +umor, +drhtavica, +zatajenje više organa ⁵	Bol na mjestu infuzije			
Pretrage	Smanjeni nivoi IgG-a					

Za svako neželjeno dejstvo izračun učestalosti zasniva se na reakcijama svih stepena težine (od blagih do teških), osim za neželjena dejstva označena znakom „+“, za koje se izračun učestalosti zasniva samo na teškim reakcijama (stepen ≥ 3 prema opštim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak). Prijavljena je samo najveća učestalost primijećena tokom ispitivanja.

¹uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost se zasniva na R-FC režimu u relapsirajućem/refraktornom HLL-u

²Pogledati i dio o infekcijama u nastavku.

³Uočeno tokom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet

⁴Pogledati i dio o hematološkim neželjenim dejstvima u nastavku.

⁵Pogledati i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom.

⁶Znakovi i simptomi kranijalne neuropatije. Pojavili su se u različito vrijeme do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja rituksimabom.

⁷Primijećeno najčešće kod pacijenata s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotsičnom kemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom.

⁸Obuhvata slučajeve sa smrtnim ishodom.

Sljedeća su neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih ispitivanja, ali je njihova incidenca bila slična ili manja u grupama koje su primale lijek Rixathon u odnosu na kontrolne grupe: hematotoksičnost, neutropenijska infekcija, infekcija mokraćnih puteva, poremećaj osjeta, groznica.

Znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije povezane s infuzijom prijavljeni su kod više od 50% pacijenata u kliničkim ispitivanjima, a uglavnom su primijećeni za vrijeme prve infuzije, obično tokom prvih sat ili dva. Simptomi su najčešće obuhvaćali groznicu, 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 atriya, 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 atriya), plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina, zatajenje bubrega i zatajenje disajnog 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 Rixathon iznosila < 1%.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Infekcije

Lijek Rixathon uzrokuje depleciju B-stanica kod oko 70-80% pacijenata, ali se povezuje sa smanjenim nivoom serumskih imunoglobulina samo kod malog broja pacijenata.

Lokalizirane infekcije kandidom te herpes zoster u randomiziranim su ispitivanjima prijavljeni s većom incidencom u grupama koje su primale rituksimab. Teške infekcije prijavljene su u oko 4% pacijenata liječenih monoterapijom lijekom Rixathon. Tokom terapije održavanja lijekom Rixathon u trajanju do 2 godine primijećena je veća sveukupna učestalost infekcija, uključujući infekcije stepena 3 i 4, u poređenju s opservacijskom grupom. Nije zabilježena kumulativna toksičnost u smislu infekcija prijavljenih tokom dvogodišnje terapije. Nadalje, tokom liječenja lijekom Rixathon 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 pacijenata primala lijek Rixathon u kombinaciji s kemoterapijom 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]), enterovirusom (meningoencefalitis) te virusom hepatitisa C (pogledati dio 4.4.). Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima. Prijavljene su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih kod pacijenata koji su primali lijek Rixathon u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom. Kod pacijenata s relapsirajućim/refraktornim HLL-om incidenca hepatitis 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 kod pacijenata izloženih lijeku Rixathon koji su imali Kaposijev sarkom prije početka liječenja. Ovi su se slučajevi pojavili kod liječenja u neodobrenim indikacijama, a većina je pacijenata bila HIV pozitivna.

Hematološka neželjena dejstva

U kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Rixathon u monoterapiji kroz 4 sedmice hematološki poremećaji su se pojavili kod manjeg broja pacijenata i obično su bili blagi i reverzibilni. Teška neutropenija (stepen 3/4) prijavljena je kod 4,2%, anemija kod 1,1%, a trombocitopenija kod 1,7% pacijenata. Tokom terapije održavanja lijekom Rixathon 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 grupi. Incidenca trombocitopenije bila je niska (< 1%, stepen 3/4) i nije se razlikovala između dvije grupe. Za vrijeme liječenja u ispitivanjima lijeka Rixathon u kombinaciji s kemoterapijom obično su s većom učestalošću u poređenju s primjenom samo kemoterapije 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 HLL-u) i pancitopenija (R-FC 3% u odnosu na FC 1% u prethodno neliječenom HLL-u). Međutim, veća incidenca neutropenije kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon i kemoterapijom nije bila povezana s većom incidencom infekcija i infestacija u poređenju s pacijentima liječenim samo kemoterapijom. Ispitivanjima prethodno neliječenog i relapsirajućeg/refraktornog HLL-a utvrdilo se da je kod do 25% pacijenata koji su primali R-FC neutropenija bila produžena (definisano 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 (definisano kao broj neutrofila niži od $1 \times 10^9/l$ nakon više od 42 dana od posljednje doze kod pacijenata koji ranije nisu imali produženu neutropeniju ili kod onih koji su se oporavili prije 42. dana) nakon liječenja lijekom Rixathon 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 lijeka Rixathon. U ispitivanju prve linije liječenja HLL-a, pacijenti u stadiju C bolesti prema Binetovoj klasifikaciji koji su primali R-FC imali su više neželjenih dejstava u poređenju s onima koji su primali FC (R-FC 83% u odnosu na FC 71%). U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog HLL-a trombocitopenija stepena 3/4 prijavljena je kod 11% pacijenata u grupi koja je primala R-FC u poređenju s 9% pacijenata u grupi koja je primala FC.

U ispitivanjima primjene lijeka Rixathon kod pacijenata 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.

Kardiovaskularna neželjena dejstva

Kardiovaskularne reakcije tokom kliničkih ispitivanja monoterapije lijekom Rixathon prijavljene su kod 18,8% pacijenata, 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 kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon i onih u opservacijskoj grupi. Srčani događaji su prijavljeni kao ozbiljna neželjena dejstva (uključujući fibrilaciju atriya, infarkt miokarda, zatajenje lijeve komore i ishemiju miokarda) kod 3% pacijenata liječenih lijekom Rixathon u poređenju s < 1% pacijenata u opservacijskoj grupi. U ispitivanjima primjene lijeka Rixathon u kombinaciji s kemoterapijom incidenca pojave srčanih aritmija stepena 3 i 4, uglavnom supraventrikularnih aritmija kao što su tahikardija i undulacija/fibrilacija atriya, bila je veća u grupi liječenoj kombinacijom R-CHOP (14 pacijenata, 6,9%) u poređenju s grupom koja je primala CHOP (3 pacijenta, 1,5%). Sve su se te aritmije pojavile vezano uz infuziju lijeka Rixathon ili su bile povezane s predisponirajućim stanjima kao što su groznica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeća bolest disajnog i kardiovaskularnog sistema. Nisu primijećene razlike između grupa 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 HLL-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).

Disajni sistem

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

Neurološki poremećaji

Tokom perioda liječenja (period uvodnog liječenja koje se sastojalo od primjene R-CHOP tokom najviše osam ciklusa) četvero pacijenata (2%) iz R-CHOP grupe, svi s kardiovaskularnim faktorima rizika, doživjelo je cerebrovaskularnu tromboemboliju tokom prvog ciklusa liječenja. Nije bilo razlika u učestalosti drugih tromboembolijskih događaja među liječenim grupama. Nasuprot tome, u CHOP grupi su tri pacijenta (1,5%) doživjela cerebrovaskularne događaje, i to u periodu praćenja nakon liječenja. U HLL-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 pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili kemoterapiju.

Probavni poremećaji

Kod pacijenata koji su primali lijek Rixathon za liječenje ne-Hodgkinova limfoma zabilježene su gastrointestinalne perforacije, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. U većini tih slučajeva Rixathon je primijenjen u kombinaciji s kemoterapijom.

Nivoi IgG-a

U kliničkom ispitivanju terapije održavanja lijekom Rixathon 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 grupi i u grupi koja je primala Rixathon. U opservacijskoj se grupi medijan vrijednosti IgG-a potom povisio iznad donje granice normalnih vrijednosti, dok je u grupi koja je primala Rixathon ostao nepromijenjen. Udio pacijenata s nivoom IgG-a ispod donje granice normalnih vrijednosti bio je oko 60% u grupi koja je primala Rixathon tokom cjelokupnog dvogodišnjeg perioda liječenja, dok se u opservacijskoj grupi smanjio (36% nakon 2 godine).

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Podgrupe pacijenata - monoterapija lijekom Rixathon

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Incidenca neželjenih dejstava svih stepeni i neželjenih dejstava stepena 3/4 bila je slična kod starijih i mlađih pacijenata (< 65 godina).

Prošireni tumori

Kod pacijenata s proširenim tumorima incidenca neželjenih dejstava stepena 3/4 bila je veća nego kod pacijenata bez proširenih tumora (25,6% u odnosu na 15,4%). Incidenca neželjenih dejstava bilo kojeg stepena bila je slična u te dvije grupe.

Ponovno liječenje

Postotak pacijenata koji su prijavili neželjena dejstva nakon ponovnog liječenja dodatnim ciklusima lijeka Rixathon bio je sličan postotku pacijenata koji su prijavili neželjena dejstva nakon početnog liječenja (neželjena dejstva svih stepeni i neželjena dejstva stepena 3/4).

Podgrupe pacijenata - liječenje lijekom Rixathon u kombinaciji

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Incidenca hematoloških i limfatičkih neželjenih dejstava stepena 3/4 bila je veća kod starijih pacijenata u poređenju s mlađim pacijentima (< 65 godina) s prethodno neliječenim ili relapsirajućim/refraktornim HLL-om.

Iskustvo s primjenom kod DLBCL-a/BL-a/B-AL-a/BLL-a kod pedijatrijskih pacijenata

Sažetak sigurnosnog profila

Provedeno je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje kemoterapije LMB (*Lymphome Malin B*) u kombinaciji s lijekom Rixathon ili bez njega kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om.

Ukupno je 309 pedijatrijskih pacijenata primilo lijek Rixathon i bilo uključeno u populaciju za analizu sigurnosti. Pedijatrijski pacijenti randomizirani u grupu koja je primala kemoterapiju LMB u kombinaciji s lijekom Rixathon ili oni uključeni u dio ispitivanja sa samo jednom grupom primali su lijek Rixathon u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine te su primili ukupno šest i.v. infuzija lijeka Rixathon (po dvije tokom svakog od dva ciklusa uvodne terapije i po jednu tokom svakog od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB).

Sigurnosni profil lijeka Rixathon kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om u načelu je s obzirom na vrstu, prirodu i težinu neželjenih dejstava odgovarao poznatom sigurnosnom profilu opaženom kod odraslih pacijenata s NHL-om i HLL-om. Dodavanje lijeka Rixathon kemoterapiji dovelo je do

povećanog rizika od nekih događaja, uključujući infekcije (uključujući sepsu), u odnosu na liječenje samo kemoterapijom.

Iskustva s primjenom u reumatoidnom artritisu

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Pacijenti su primali 2 × 1000 mg Rixathona u razmacima od dvije sedmice kao dodatak metotreksatu (10 do 25 mg sedmično). Infuzije lijeka Rixathon primjenjivane su nakon intravenske infuzije 100 mg metilprednizolona; pacijenti su također peroralno primali prednizon u trajanju od 15 dana.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva su navedena u Tabeli 4. Kategorije učestalosti definisane su kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1000 do < 1/100) i vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešća neželjena dejstva koja se smatraju posljedicom primjene lijeka Rixathon bila 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% pacijenata) i pretežno su uočene tokom početnog ciklusa. Uz neželjena dejstva lijeka Rixathon zabilježena u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (pogledati dio 4.4) i reakcija nalik serumskoj bolesti.

Tabela 4 Sažetak neželjenih dejstava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet kod pacijenata s reumatoidnim artritisom koji su primali Rixathon

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih disajnih puteva, infekcije mokraćnih puteva	Bronhitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B	Ozbiljna virusna infekcija ¹ , enterovirusni meningoencefalitis ²
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Neutropenija ³		Odgođena neutropenija ⁴	Reakcija nalik serumskoj bolesti	
Poremećaji imunološkog sistema	Reakcije povezane s infuzijom ⁵ (hipertenzija, mučnina, osip,		Reakcije povezane s infuzijom ⁵ (generelizirani edem, bronhospazam,			
Opšti poremećaji i reakcije na						

mjestu primjene	groznica, svrbež, urtikarija, iritacija grla, navale vrućine, hipotenzija, rinitis, tresavica, tahikardija, umor, bol u ustima i ždrijelu, periferni edem, eritem)		piskanje, edem larinksa, angioneurotski edem, opšti svrbež, anafilaksija, anafilaktoidna reakcija)			
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperkolesterolemija				
Psihijatrijski poremećaji		Depresija, tjeskoba				
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Parastezija, migrena, omaglica, išijas				
Srčani poremećaji				Angina pektoris, fibrilacija atrijska, zatajenje srca, infarkt miokarda	Undulacija atrijska	
Poremećaji probavnog sistema		Dispepsija, proljev, gastroezofagealni refluks, ulceracija u ustima, bol u gornjem abdomenu				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija			Toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁷	
Poremećaji mišićnog-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgijska/bol u kostima i mišićima, osteoartritis, burzitis				
Pretrage	Sniženi nivoi IgM-a ⁶	Sniženi nivoi IgG-a ⁶				
¹ Pogledati također dio o infekcijama u daljem tekstu.						

<p>² Uočeno tokom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet</p> <p>³ Kategorija učestalosti dodijeljena na osnovu laboratorijskih vrijednosti prikupljenih tokom rutinskih laboratorijskih kontrola u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>⁴ Kategorija učestalosti dodijeljena na osnovu podataka nakon stavljanja lijeka u promet.</p> <p>⁵ Reakcije koje se javljaju tokom ili u roku od 24 sata od infuzije. Pogledati i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku.</p> <p>Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti kao posljedica preosjetljivosti i/ili mehanizma djelovanja.</p> <p>⁶ Uključuje opažanja zabilježena tokom rutinskih laboratorijskih kontrola.</p> <p>⁷ Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom.</p>	
--	--

Višestruki ciklusi liječenja

Višestruki ciklusi liječenja povezani su sa sličnim profilom neželjenih dejstava kao i nakon prve izloženosti. Stopa učestalosti svih neželjenih dejstava nakon prve izloženosti lijeku Rixathon 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.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Reakcije povezane s infuzijom

Najčešća neželjena dejstva nakon primitka lijeka Rixathon u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije povezane s infuzijom (pogledati Tabelu 4). Od 3189 pacijenata liječenih lijekom Rixathon, njih je 1135 (36%) imalo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom, a 733/3189 (23%) pacijenata imalo je reakciju povezanu s infuzijom nakon prve infuzije pri prvom izlaganju lijeku Rixathon. Incidenca pojave reakcija povezanih s infuzijom smanjuje se u svim narednim infuzijama. Manje od 1% (17/3189) pacijenata u kliničkim ispitivanjima imalo je ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene reakcije povezane s infuzijom 4. stepena prema opštim 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 događaji bili su rijetki od 3. ciklusa nadalje. Prethodna intravenska primjena glukokortikoida značajno je smanjila incidencu i težinu reakcija povezanih s infuzijom (pogledati 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 lijeka Rixathon kod pacijenata s reumatoidnim artritismom, pacijenti s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom koji nisu imali ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom tokom ili unutar 24 sata od prve ispitivane infuzije smjeli su primiti 2-satnu intravensku infuziju lijeka Rixathon. U ispitivanje nisu mogli biti uključeni pacijenti 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.

Infekcije

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

Nakon primjene lijeka Rixathon 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 eritematodes i vaskulitis.

Kod pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom koji primaju Rixathon u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (pogledati ne-Hodgkinov limfom). Reaktivacija infekcije hepatitisom B prijavljena je vrlo rijetko kod pacijenata s reumatoidnim artritisom koji primaju Rixathon (pogledati dio 4.4).

Kardiovaskularna neželjena dejstva

Ozbiljna srčana neželjena dejstva prijavljena su po stopi od 1,3 na 100 pacijent-godina kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon u poređenju s 1,3 na 100 pacijent-godina kod pacijenata koji su primali placebo. Udio pacijenata koji su doživjeli srčana neželjena dejstva (sva ili samo ozbiljna) 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 pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili kemoterapiju.

Neutropenija

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

U placebo kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod 0,94% (13/1382) pacijenata liječenih lijekom Rixathon te 0,27% (2/731) pacijenata 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.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Kod pacijenata s reumatoidnim artritisom liječenih lijekom Rixathon zabilježena je hipogamaglobulinemija (IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti). Nakon sniženja nivoa IgG-a ili IgM-a nije se povećala stopa ukupnih infekcija niti ozbiljnih infekcija (pogledati dio 4.4).

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

Iskustva s primjenom kod granulomatoze s poliangitisom (GPA) i mikroskopskog poliangitisa (MPA)

Poticanje remisije kod odraslih (1. ispitivanje GPA/MPA)

U 1. ispitivanju kod granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa 99 pacijenata je liječeno lijekom Rixathon (375 mg/m², jedanput sedmično tokom 4 sedmice) i glukokortikoidima za poticanje remisije GPA i MPA (pogledati dio 5.1).

Neželjena dejstva navedena u Tabeli 5 su sva neželjena dejstva koja su se javila s incidencom od $\geq 5\%$ u grupi koja je primala Rixathon i sa većom učestalošću nego u usporednoj grupi.

Tabela 5 Neželjena dejstva koja su u 6 mjeseci nastupila u $\geq 5\%$ odraslih pacijenata koji su primali lijek Rixathon u 1. ispitivanju kod GPA i MPA i koje su se javile sa većom učestalošću nego u usporednoj grupi

MedDRA kalsifikacija organskih sistema Neželjeno dejstvo	Rituksimab (n = 99)
Infekcije i infestacije	
infekcije mokraćnih puteva	7%
bronhitis	5%
herpes zoster	5%
nazofaringitis	5%
ozbiljna virusna infekcija ^{1,2}	nepoznato
enterovirusni meningoencefalitis ¹	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
trombocitopenija	7%
Poremećaji imunološkog sistema	
sindrom otpuštanja citokina	5%
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hiperkalijemija	5%
Psijhijatrijski poremećaji	
nesanica	14%
Poremećaji nervnog sistema	
omaglica	10%
tremor	10%
Vaskularni poremećaji	
hipertenzija	12%
navale crvenila	5%
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma	
kašalj	12%
dispneja	11%
epistaksa	11%
kongestija nosa	6%
Poremećaji probavnog sistema	
proljevi	18%
dispepsija	6%
konstipacija	5%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
akne	7%
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%
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	
periferni edem	16%
Pretrage	
snižen nivo hemoglobina	6%

¹ Uočeno tokom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet

² Pogledati također dio o infekcijama u daljem tekstu.

Terapija održavanja kod odraslih (2. ispitivanje GPA/MPA)

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA ukupno 57 pacijenata s teškim aktivnim GPA-om i MPA-om kod kojih je bolest bila u remisiji primalo je lijek Rixathon za održavanje remisije (pogledati dio 5.1).

Tabela 6 Neželjena dejstva koja su nastupila kod \geq 5% odraslih pacijenata koji su primali lijek Rixathon u 2. ispitivanju kod GPA i MPA sa većom učestalošću nego u usporednoj grupi

MedDRA klasifikacija organskih sistema Neželjeno dejstvo	Rituksimab (n = 57)
Infekcije i infestacije	
bronhitis	14%
rinitis	5%
ozbiljna virusna infekcija ^{1,2}	nepoznato
enterovirusni meningoencefalitis ¹	nepoznato
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma	
dispneja	9%
Poremećaji probavnog sistema	
proljev	7%
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrućica	9%
bolest slična gripi	5%
periferni edem	5%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
reakcije povezane sa infuzijom ³	12%
¹ Uočeno tokom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet	
² Pogledati također dio o infekcijama u daljem tekstu.	
³ Pojednosti o reakcijama povezanim sa infuzijom navedene su u dijelu „Opis odabranih neželjenih dejstava“.	

Ukupan sigurnosni profil bio je u skladu s dobro poznatim sigurnosnim profilom lijeka Rixathon u odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti, uključujući GPA/MPA. Ukupno 4% pacijenata u grupi liječenoj lijekom Rixathon imalo je štetne događaje koji su doveli do prekida liječenja. Većina štetnih događaja u grupi pacijenata liječenih Rixathonom bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Ni kod jednog pacijenta u grupi koja je primala Rixathon nije zabilježen štetni događaj sa smrtnim ishodom. Najčešće prijavljeni događaji koji su se smatrali neželjenim dejstvima lijeka bile su reakcije povezane s infuzijom i infekcije.

Dugoročno praćenje (3. ispitivanje kod GPA/MPA)

U dugoročnom opservacijskom ispitivanju sigurnosti, 97 pacijenata s GPA-om/MPA-om primalo je Rixathon (srednja vrijednost broja infuzija: 8 [raspon: 1 - 28]) tokom razdoblja do 4 godine, u skladu sa standardnom praksom i odlukom njihovih ljekara. Ukupan sigurnosni profil odgovarao je dobro poznatom sigurnosnom profilu lijeka Rixathon kod RA i GPA/MPA te nije prijavljeno nijedno novo neželjeno dejstvo lijeka.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je otvoreno, neusporedno ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih pacijenata sa teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om. Cjelokupno razdoblje ispitivanja sastojalo se od 6-mjesečne faze poticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 4,5 godina. Tokom faze praćenja

Rixathon se primjenjivao prema odluci ispitivača (17 od 25 pacijenata primilo je dodatno liječenje lijekom Rixathon). Pacijenti su mogli istovremeno primati i drugu imunosupresijsku terapiju (pogledati dio 5.1). Neželjenim dejstvima su se smatrali štetni događaji čija je incidencija bila $\geq 10\%$, a koji su uključivali: infekcije (17 pacijenata [68%] u fazi poticanja remisije; 23 pacijenta [92%] tokom cjelokupnog razdoblja ispitivanja), reakcije na infuziju (15 pacijenata [60%] u fazi poticanja remisije; 17 pacijenata [68%] tokom cjelokupnog razdoblja ispitivanja) i mučnina (4 pacijenta [16%] u fazi poticanja remisije; 5 pacijenata [20%] tokom cjelokupnog razdoblja ispitivanja). Sigurnosni profil lijeka Rixathon tokom cjelokupnog razdoblja ispitivanja bio je u skladu s onim prijavljenim tokom faze poticanja remisije.

Sigurnosni profil lijeka Rixathon kod pedijatrijskih pacijenata s GPA-om ili MPA-om odgovarao je vrstom, prirodom i težinom neželjenih dejstava poznatom sigurnosnom profilu u odraslih pacijenata utvrđenom u odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti, uključujući GPA ili MPA kod odraslih.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Reakcije povezane s infuzijom

U 1. ispitivanju kod GPA i MPA (ispitivanje primjene lijeka za poticanje remisije kod odraslih) reakcije povezane s infuzijom su definisane 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 pacijenata liječeno lijekom Rixathon i njih 12 (12%) 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. Rixathon se primjenjivao u kombinaciji s intravenskim glukokortikoidima, što može smanjiti incidencu i težinu tih događaja.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA (ispitivanje primjene lijeka za terapiju održavanja kod odraslih) 7/57 (12%) pacijenata u grupi liječenoj lijekom Rixathon imalo je najmanje jednu reakciju povezanu s infuzijom. Incidencija simptoma reakcija povezanih s infuzijom bila je najveća tokom ili nakon prve infuzije (9%), da bi se sa sljedećim infuzijama smanjivala (< 4%). Svi simptomi reakcija povezanih s infuzijom bili su blage ili umjerene težine i većinom se radilo o poremećajima disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma te poremećajima kože i potkožnog tkiva.

U kliničkom ispitivanju provedenom kod pedijatrijskih pacijenata s GPA-om ili MPA-om reakcije na infuziju prvenstveno su zabilježene kod prve infuzije (8 pacijenata [32%]), da bi se sa sljedećim infuzijama lijeka Rixathon njihova učestalost smanjivala (20% kod druge infuzije, 12% kod treće infuzije te 8% kod četvrte infuzije). Najčešći simptomi reakcija na infuziju prijavljeni tokom faze poticanja remisije bili su: glavobolja, osip, rinoreja i pireksija (8% za svaki simptom). Opaženi simptomi reakcija na infuziju bili su slični poznatim simptomima kod odraslih pacijenata s GPA-om ili MPA-om liječenih lijekom Rixathon. Većina je reakcija na infuziju bila 1. i 2. stepena težine, a prijavljene su i dvije reakcije na infuziju 3. stepena koje nisu bile ozbiljne. Nije zabilježena nijedna reakcija na infuziju 4. ili 5. stepena. Kod jednog pacijenta prijavljena je jedna ozbiljna reakcija na infuziju 2. stepena težine (generalizirani edem koji se povukao uz liječenje) (pogledati dio 4.4).

Infekcije

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA ukupna stopa infekcija iznosila je približno 237 na 100 pacijent-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 disajnih puteva, herpes zoster i infekcije mokraćnih puteva. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je približno 25 na 100 pacijent-godina. Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u grupi koja je primala lijek Rixathon bila je upala pluća, s učestalošću od 4%.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA infekcije su zabilježene u 30/57 (53%) pacijenata liječenih lijekom Rixathon. Incidencija infekcija bilo kojeg stepena težine bila je slična u obje liječene grupe. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene težine. Najčešće infekcije u grupi liječenoj lijekom Rixathon uključivale su infekcije gornjih disajnih puteva, gastroenteritis, infekcije mokraćnih putova i herpes zoster. Incidencija ozbiljnih

infekcija bila je slična u obje liječene grupe (približno 12%). Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u grupi liječenoj lijekom Rixathon bila je blagi ili umjereni bronhitis.

U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo pedijatrijske pacijente s teškim aktivnim GPA-om i MPA-om, 91% prijavljenih infekcija nije bilo ozbiljno, a njih 90% bilo je blage do umjerene težine.

Najčešće infekcije tokom cijelog razdoblja ispitivanja bile su: infekcije gornjih disajnih puteva (48%), gripa (24%), konjunktivitis (20%), nazofaringitis (20%), infekcije donjih disajnih puteva (16%), sinusitis (16%), virusne infekcije gornjih disajnih puteva (16%), infekcija uha (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%) i infekcija mokraćnih puteva (12%). Ozbiljne infekcije prijavljene su kod 7 pacijenata (28%), a uključivale su: gripu (2 pacijenta [8%]) i infekciju donjih disajnih puteva (2 pacijenta [8%]), kao najčešće prijavljene događaje.

Zloćudne bolesti

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA incidenca zloćudnih bolesti kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon u kliničkom ispitivanju u indikacijama granulomatoze s poliangitisom i mikroskopskog poliangitisa iznosila je 2,00 na 100 pacijent-godina na dan završetka ispitivanja (kada je posljednji pacijent dovršio period praćenja). Na temelju standardizovanih omjera incidence, čini se da je incidenca zloćudnih bolesti podjednaka prethodno zabilježenoj incidenci kod pacijenata s ANCA vaskulitisom.

U kliničkom ispitivanju provedenom kod pedijatrijskih pacijenata, koje je uključivalo razdoblje praćenja u trajanju do 54 mjeseca, nije prijavljen nijedan slučaj zloćudne bolesti.

Kardiovaskularna neželjena dejstva

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA, srčani događaji prijavljeni su po stopi od oko 273 na 100 pacijent-godina (95% CI 149-470) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Stopa ozbiljnih srčanih događaja iznosila je 2,1 na 100 pacijent-godina (95% CI 3-15). Najčešće prijavljeni događaji bili su tahikardija (4%) i fibrilacija atriya (3%) (pogledati 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 pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili kemoterapiju.

Reaktivacija hepatitisa B

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

Hipogamaglobulinemija

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom liječenih lijekom Rixathon opažena je hipogamaglobulinemija (IgA, IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti).

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA su nakon 6 mjeseci u grupi koja je primala lijek Rixathon vrijednosti IgA, IgG i IgM bile snižene kod 27%, 58% odnosno 51% pacijenata koji su na početku ispitivanja imali normalne vrijednosti imunoglobulina, u poređenju sa 25%, 50% odnosno 46% pacijenata u grupi koja je primala ciklofosamid. Stopa svih infekcija i ozbiljnih infekcija nije se povećala nakon nastupa niskih vrijednosti IgA, IgG ili IgM.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA ni u jednom trenutku nisu opažene klinički značajne razlike između dviju liječenih grupa kao ni sniženja vrijednosti ukupnog imunoglobulina, IgG, IgM ili IgA.

U kliničkom ispitivanju provedenom kod pedijatrijskih pacijenata tokom cjelokupnog razdoblja ispitivanja 3/25 (12%) pacijenata prijavilo je hipogamaglobulinemiju, a 18 pacijenata (72%) imalo je dugotrajno (koje su se definirale kao nivo Ig-a ispod donje granice normale tokom najmanje 4 mjeseca) nizak nivo IgG-a (među njima je 15 pacijenata imalo i dugotrajno nizak nivo IgM-a). Tri pacijenta su primila intravensku terapiju imunoglobulinima. Na temelju ograničenih podataka ne mogu se donijeti čvrsti zaključci o tome jesu li dugotrajno niski nivoi IgG-a i IgM-a i doveli do povećanog rizika od ozbiljne infekcije kod tih pacijenata. Nisu poznate posljedice dugotrajne deplecije B-stanica kod pedijatrijskih pacijenata.

Neutropenija

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA, kod 24% pacijenata koji su primali Rixathon (jedan ciklus) i 23% pacijenata u grupi liječenoj ciklofosamidom razvila se neutropenija 3. ili višeg stepena prema CTC kriterijima. Neutropenija nije bila povezana s opaženim porastom ozbiljnih infekcija kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA, incidenca neutropenije bilo kojeg stepena iznosila je 0% kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon te 5% kod pacijenata liječenih azatioprinom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Iskustva s primjenom kod običnog pemfigusa

Sažetak sigurnosnog profila u 1. ispitivanju kod PV-a (ML22196) i 2. ispitivanju kod PV-a (WA29330)

Sigurnosni profil lijeka Rixathon u kombinaciji s kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida u liječenju pacijenata s običnim pemfigusom ispitivao se u randomiziranom, kontroliranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 među pacijentima s pemfigusom, u kojem je 38 pacijenata s običnim pemfigusom (PV) bilo randomizirano u grupu liječenu lijekom Rixathon. Pacijenti randomizirani u grupu liječenu lijekom Rixathon primili su početnu dozu od 1000 mg i.v. na 1. dan ispitivanja i drugu dozu od 1000 mg i.v. na 15. dan ispitivanja. Doza održavanja od 500 mg i.v. primijenjena je u 12. i 18. mjesecu. Pacijenti su mogli primiti dozu od 1000 mg i.v. u trenutku relapsa (pogledati dio 5.1).

U 2. ispitivanju kod PV-a, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, multicentrično ispitivanje kontrolirano aktivnim usporednim lijekom, u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost lijeka Rixathon u odnosu na mofetilmikofenolat (MMF) kod pacijenata sa umjerenim do teškim PV-om kojima je bilo potrebno peroralno liječenje kortikosteroidima, 67 pacijenata sa PV-om bilo je liječeno lijekom Rixathon (početna doza od 1000 mg i.v. na 1. dan ispitivanja i druga doza od 1000 mg i.v. na 15. dan ispitivanja, koja je ponovno primijenjena u 24. i 26. sedmici) tokom do 52 sedmice (pogledati dio 5.1).

Sigurnosni profil lijeka Rixathon kod pacijenata s PV-om odgovarao je onome utvrđenom u drugim odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava iz 1. i 2. ispitivanja kod PV-a

Neželjena dejstva iz 1. i 2. ispitivanja kod PV-a navedena u Tabeli 7 predstavljaju štetne događaje čija je stopa među pacijentima s PV-om liječenima lijekom Rixathon iznosila $\geq 5\%$ i za koje je apsolutna razlika u incidenci između grupe liječene lijekom Rixathon i one liječene standardnom dozom prednizona iznosila $\geq 2\%$ do 24. mjeseca. U 1. ispitivanju kod PV-a nijedan pacijent nije prekinuo liječenje zbog neželjenih dejstava. U 2. ispitivanju kod PV-a neželjena dejstva su se definirala kao štetni događaji koji su se javili kod $\geq 5\%$ pacijenata u grupi liječenoj lijekom Rixathon za koje je ocijenjeno da su povezani s liječenjem.

Tabela 7 Neželjena dejstva lijeka zabilježena kod pacijenata sa običnim pemfigusom liječenih lijekom Rixathon u 1. ispitivanju kod PV-a (do 24. mjeseca) i 2. ispitivanju kod PV-a (do 52. sedmice)

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Nepoznato
	Infekcija gornjih disajnih	infekcija virusom	ozbiljna virusna

Infekcije i infestacije	puteva	herpesa herpes zoster oralni herpes konjunktivitis nazofaringitis oralna kandidijaza infekcija mokraćnih puteva	infekcija ^{1,2} enterovirusni meningoencefalitis ¹
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		kožni papilom	
Psijhijatrijski poremećaji	perzistentan depresivni poremećaj	velika depresija razdražljivost	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	omaglica	
Srčani poremećaji		tahikardija	
Poremećaji probavnog sistema		bol u gornjem dijelu abdomena	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	pruritus urtikarija poremećaj kože	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u kostima i mišićima artralgija bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor astenija pireksija	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom*		
¹ Uočeno tokom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet ² Pogledati također dio o infekcijama u daljem tekstu. ³ Reakcije povezane s infuzijom u 1. ispitivanju kod PV-a uključivale su simptome prijavljene pri sljedećem planiranom posjetu nakon svake infuzije te štetne događaje koji su se javili na dan primjene infuzije ili jedan dan nakon njene primjene. Najčešći simptomi reakcija povezanih s infuzijom/preporučeni pojmovi u 1. ispitivanju kod PV-a uključivali su glavobolju, zimicu, visok krvni pritisak, mučninu, asteniju i bol. Najčešći simptomi reakcija povezanih s infuzijom/preporučeni pojmovi u 2. ispitivanju kod PV-a bili su dispneja, eritem, hiperhidroza, navale crvenila/navale vrućine, hipotenzija/nizak krvni pritisak i osip/pruritički osip			

Opis odabranih neželjenih dejstava

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom bile su česte (58%) u 1. ispitivanju kod običnog pemfigusa. Gotovo sve reakcije povezane s infuzijom bile su blage do umjerene težine. Udio pacijenata koji su imali reakciju povezanu s infuzijom iznosio je 29% (11 pacijenata) kod prve infuzije, 40% (15 pacijenata) kod druge, 13% (5 pacijenata) kod treće i 10% (4 pacijenta) kod četvrte infuzije. Nijedan pacijent nije prekinuo liječenje zbog reakcija povezanih s infuzijom. Vrsta i težina simptoma reakcija povezanih s infuzijom bile su slične kao i kod pacijenata s reumatoidnim artritisom i GPA-om/MPA-om.

U 2. ispitivanju kod PV-a reakcije povezane s infuzijom prvenstveno su se javljale kod prve infuzije i njihova se učestalost smanjivala s daljnjim infuzijama: udio pacijenata koji su imali reakciju povezanu s infuzijom iznosio je 17,9% kod prve infuzije, 4,5% kod druge, 3% kod treće te 3% kod četvrte infuzije. Kod 11/15 pacijenata koji su doživjeli najmanje jednu reakciju povezanu s infuzijom te su reakcije bile 1. ili 2. stepena težine. Kod 4/15 pacijenata prijavljene su reakcije na infuziju ≥ 3 . stepena, koje su dovele do prekida liječenja lijekom Rixathon, a kod tri od ta četiri pacijenta reakcije na infuziju bile su ozbiljne (opasne po život). Ozbiljne reakcije na infuziju javile su se pri prvoj (2 pacijenta) ili drugoj (1 pacijent) infuziji te su se povukle uz simptomatsko liječenje.

Infekcije

U 1. ispitivanju kod PV-a, infekcije povezane s liječenjem zabilježene su kod 14 pacijenata (37%) u grupi liječenoj lijekom Rixathon te 15 pacijenata (42%) u grupi liječenoj standardnom dozom prednizona. Najčešće infekcije u grupi koja je primala Rixathon bile su herpes simplex i herpes zoster, bronhitis, infekcije mokraćnih puteva, gljivične infekcije i konjunktivitis. Kod 3 pacijenta (8%) iz grupe liječene lijekom Rixathon zabilježeno je ukupno 5 ozbiljnih infekcija (pneumonija koju je uzrokovao *Pneumocystis jirovecii*, infektivna tromboza, infekcija intervertebralnog diska, plućna infekcija, stafilokokna sepsa), dok je u grupi liječenoj standardnom dozom prednizona ozbiljnu infekciju (pneumoniju koju je uzrokovao *Pneumocystis jirovecii*) imao jedan pacijent (3%).

U 2. ispitivanju kod PV-a infekcije su se javile kod 42 pacijenta (62,7%) liječenih lijekom Rixathon. Najčešće infekcije u grupi liječenoj lijekom Rixathon bile su infekcije gornjih disajnih puteva, nazofaringitis, oralna kandidijaza i infekcija mokraćnih puteva. Šest pacijenata (9%) u grupi liječenoj lijekom Rixathon imalo je ozbiljne infekcije.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

U 2. ispitivanju kod PV-a su u grupi liječenoj lijekom Rixathon nakon infuzije vrlo često primijećena prolazna smanjenja broja limfocita, izazvana smanjenjem populacija perifernih T-stanica, kao i prolazno smanjenje nivoa fosfora. Smatra se da su ta smanjenja bila uzrokovana i.v. infuzijom metilprednizolona kao premedikacije.

U 2. ispitivanju kod PV-a često su opaženi niski nivoi IgG-a, a vrlo su često zabilježeni i niski nivoi IgM-a; međutim, nije bilo dokaza povećanog rizika od ozbiljnih infekcija nakon razvoja niskog nivoa IgG-a ili IgM-a.

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, 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 kod ljudi dostupno je ograničeno iskustvo s primjenom većih doza intravenske formulacije lijeka Rixathon od odobrenih. Najviša do sada ispitivana intravenska doza lijeka Rixathon kod ljudi iznosi 5000 mg (2250 mg/m²), a testirana je u sklopu ispitivanja postepenog povećanja doze kod pacijenata s hroničnom limfocitnom leukemijom. Nisu uočeni dodatni sigurnosni signali.

Kod pacijenata kod kojih dođe do predoziranja treba odmah prekinuti infuziju i pomno ih nadzirati.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je pet slučajeva predoziranja lijekom Rixathon. Za tri slučaja nije prijavljeno nijedno neželjeno dejstvo. Dva prijavljena neželjena dejstva odnosila su se na simptome nalik gripi pri dozi od 1,8 g rituksimaba te na zatajenje disajnog sistema sa smrtnim ishodom pri dozi od 2 g rituksimaba.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, monoklonska antitijela;
ATC: 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. Obzirom 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 lijeka Rixathon smanjio se ispod granice normale. Kod pacijenata liječenih zbog hematoloških zloćudnih bolesti obnova B-stanica počela je unutar 6 mjeseci od liječenja te su se vratile na normalni nivo unutar 12 mjeseci nakon završetka liječenja, iako kod nekih pacijenata to može trajati duže (do medijana vremena obnove od 23 mjeseca nakon uvođenja liječenja). Kod oboljelih od reumatoidnog artritisa uočena je trenutna deplecija B-stanica u perifernoj krvi nakon dvije infuzije od 1000 mg lijeka Rixathon u razmaku od 14 dana. Broj B-stanica u perifernoj krvi počinje se povećavati od 24. sedmice, a dokaz repopulacije stanica kod većine se pacijenata primjećuje do 40. sedmice, pri monoterapiji lijekom Rixathon i u kombinaciji s metotreksatom. Malen udio pacijenata imao je dugotrajnu depleciju perifernih B stanica u trajanju od 2 godine ili više nakon posljednje doze lijeka Rixathon. Kod pacijenata 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 kod većine pacijenata do trenutka mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Većina je pacijenata (81%) pokazala znakove povrata B stanica, uz vrijednosti od > 10 stanica/ μ l do 12. mjeseca, što se povećalo na 87% pacijenata 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 pacijenata s relapsirajućim ili kemorezistentnim, nisko malignim ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo Rixathon 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 randomizovanih pacijenata (engl. *intent-to-treat*, ITT) iznosila je 48% (95% CI 41% - 56%), od čega 6% otpada na potpun odgovor (engl. *complete response*, CR), a 42% na djelimičan odgovor (engl. *partial response*, PR).

Kod pacijenata koji su odgovorili na liječenje procijenjeni medijan vremena do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP) iznosio je 13,0 mjeseci. Analizom podgrupa pokazalo se da je ORR bio veći kod pacijenata s histološkim podtipovima IWF B, C i D u odnosu na podtip IWF A (58% u odnosu na 12%), veći kod pacijenata kod kojih je najduži promjer najvećih lezija bio < 5 cm u odnosu na > 7 cm (53% u odnosu na 38%) i veći kod pacijenata u relapsu koji su odgovorili na kemoterapiju u odnosu na kemorezistentne pacijente (definisane trajanjem odgovora < 3 mjeseca) u relapsu (50% u odnosu na 22%). ORR kod pacijenata prethodno liječenih autolognom transplantacijom koštane srži iznosio je 78% u odnosu na 43% kod pacijenata koji nisu bili podvrgnuti tom postupku. Dob, spol, stepen zloćudnosti limfoma, početna dijagnoza, prisutnost ili odsutnost proširenosti tumora, normalan ili povišeni LDH i ekstranodalna bolest nisu (prema Fisherovom testu vjerovatnosti) statistički značajno uticali na odgovor na liječenje lijekom Rixathon. Statistički značajna korelacija primjećena je između stopa odgovora i zahvaćenosti koštane srži. Odgovor je bio prisutan u 40% pacijenata sa zahvaćenošću koštane srži, u odnosu na 59% pacijenata u kojih nije bila zahvaćena koštana srž ($p = 0,0186$). Ovaj nalaz nije potvrđen postepenom logističkom regresijskom analizom u kojoj su sljedeći faktori identificirani kao prognostički: histološka vrsta, pozitivnost na bcl-2 na početku liječenja, rezistencija na posljednju kemoterapiju i proširenost tumora.

Početno liječenje, jedanput sedmično tokom 8 sedmica

U multicentričnom, nekomparativnom ispitivanju 37 pacijenata s relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stepena malignosti primilo je Rixathon 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 kod pacijenata 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 pacijenta s relapsirajućim ili kemorezistentnim proširenim ne-Hodgkinovim limfomom (promjer jedne lezije ≥ 10 cm) niskog stepena malignosti ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo je Rixathon 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 kod pacijenata 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 pacijenata s relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stepena malignosti, kod kojih je postignut očekivan klinički odgovor na prethodno liječenje lijekom Rixathon, ponovno liječeno lijekom Rixathon u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput sedmično tokom četiri sedmice.

Tri su pacijenta već primila dva ciklusa liječenja lijekom Rixathon prije uključivanja u ispitivanje te su u ispitivanju bila podvrgnuta trećem ciklusu liječenja. Dva su pacijenta 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 kod pacijenata 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 lijekom Rixathon (12,4 mjeseca).

Početno liječenje u kombinaciji s kemoterapijom

U otvorenom randomizovanom ispitivanju ukupno su 322 prethodno neliječena pacijenta s folikularnim limfomom slučajnim odabirom određena za primanje CVP kemoterapije (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 Rixathona u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s CVP kemoterapijom (R-CVP). Rixathon je primijenjen prvog dana svakog ciklusa liječenja. Terapiju je primio ukupno 321 pacijent (162 R-CVP, 159 CVP), koji su dalje analizirani kako bi se odredila djelotvornost. Medijan praćenja pacijenata 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 pacijenata 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 grupi liječenoj R-CVP-om (80,9%) nego u grupi liječenoj CVP-om (57,2%). Liječenje R-CVP-om je u poređenju 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 grupi liječenoj R-CVP-om i 13,5 mjeseci u grupi liječenoj CVP-om ($p < 0,0001$, log-rang test).

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

Rezultati druga tri randomizovana ispitivanja u kojima je Rixathon primjenjivan u kombinaciji s kemoterapijskim 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 sva četiri ispitivanja sažeti su u Tabeli 8.

Tabela 8 Sažetak najvažnijih rezultata četiri randomizovana ispitivanja faze III u kojima se procjenjivala korist liječenja folikularnog limfoma lijekom Rixathon u kombinaciji s različitim režimima kemoterapije

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 $p = 0,0096$
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 pacijenta 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 pacijenata, od kojih je njih 1018 randomizovano u grupu koja je primala terapiju održavanja lijekom Rixathon ($n = 505$) ili u opservacijsku grupu ($n = 513$). Dvije su terapijske grupe bile dobro uravnotežene u pogledu osnovnih karakteristika i stanja bolesti. Terapija održavanja lijekom Rixathon sastojala se od jedne infuzije lijeka Rixathon 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 lijekom Rixathon kod pacijenata 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 poređenju s opservacijskom grupom (Tabela 9).

Uočena je i značajna korist od terapije održavanja lijekom Rixathon 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 kemoterapije (engl. *time to next chemotherapy*, TNCT) te stope ukupnog odgovora (ORR) (Tabela 9). Podaci prikupljeni tokom produženog praćenja pacijenata u ispitivanju (medijan praćenja 9 godina) potvrdili su dugoročnu korist terapije održavanja lijekom Rixathon obzirom na PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tabela 9).

Tabela 9. Pregled rezultata djelotvornosti terapije održavanja lijekom Rixathon u odnosu na opservacijsku grupu u primarnoj analizi prema planu ispitivanja i nakon medijana od 9 godina praćenja (završna analiza)

	Primarna analiza (medijan praćenja: 25 mjeseci)		Završna analiza (medijan praćenja: 9,0 godina)	
	Opservacijska grupa N=513	Rixathon N=505	Opservacijska grupa N=513	Ritxathon N=505
Primarna djelotvornost				
Preživljenje bez progresije bolesti (medijan)	ND	ND	4,06 godina	10,49 godina
log-rang p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
smanjenje rizika	50%		39%	
Sekundarna djelotvornost				
Ukupno preživljenje (medijan)	ND	ND	ND	ND
log-rang p-vrijednost	0,7246		0,7948	
omjer hazarda (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
smanjenje rizika	11%		-6%	
Preživljenje bez pojave događaja (medijan)	38 mjeseci	ND	4,04 godine	9,25 godina
log-rang p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
smanjenje rizika	46%		36%	
TNLT (medijan)	ND	ND	6,11 godina	ND
log-rang p-vrijednost	0,0003		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
smanjenje rizika	39%		34%	
TNCT (medijan)	ND	ND	9,32 godine	ND
log-rang p-vrijednost	0,0011		0,0004	
omjer hazarda (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
smanjenje rizika	40%		39%	
Stopa ukupnog odgovora*	55%	74%	61%	79%
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	<0,0001		<0,0001	
omjer šansi (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Stopa potpunog odgovora (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	<0,0001		<0,0001	
omjer šansi (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*Na kraju održavanja/posmatranja; rezultati završne analize temelje se na medijanu praćenja od 73 mjeseca.

ND: nije dosegnuto u trenutku prekida kliničkog posmatranja; TNCT: vrijeme do sljedeće kemoterapije; TNLT: vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma.

liječenje kemoterapijom; ORR: stopa ukupnog odgovora na liječenje; ND: nije dosegnuto u vrijeme prekida kliničkog promatranja; OŠ: omjer šansi

Terapija održavanja lijekom Rixathon donijela je dosljednu korist u svim unaprijed definisanim ispitanim podgrupama: 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 kod starijih pacijenata (> 70 godina), no uzorci su bili mali.

Folikularni limfom u relapsu/refraktorni folikularni limfom

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

Konačna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve pacijente randomizovane u oba dijela ispitivanja. Nakon medijana vremena promatranja od 31 mjeseca za pacijente randomizovane u indukcijsku fazu, R-CHOP je u poređenju s CHOP-om znatno poboljšao ishod bolesti kod pacijenata s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom (pogledati Tabelu 10).

Tabela 10 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				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	ND
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	ND
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	ND

¹⁾ Procjene su izračunate prema omjerima hazarda

²⁾ Zadnji tumorski odgovor koji je procijenio ispitivač. "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: djelimičan odgovor

Za pacijente randomizovane u fazu održavanja u ovom ispitivanju medijan vremena promatranja bio je 28 mjeseci od randomizacije u tu fazu. Terapija održavanja lijekom Rixathon 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 poređenju s opservacijskom grupom (p < 0,0001, log-rang test). Medijan PFS-a iznosio je 42,2 mjeseca u grupi koja je primala terapiju održavanja lijekom Rixathon u poređenju s 14,3 mjeseca u opservacijskoj grupi. Coxova regresijska analiza pokazala je da terapija održavanja lijekom Rixathon smanjuje rizik od progresije bolesti i smrti za 61% u poređenju s opservacijskom grupom (95% CI 45% - 72%).

Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, stope bez progresije bolesti nakon 12 mjeseci iznosile su 78% u grupi koja je primala terapiju održavanja lijekom Rixathon u poređenju s 57% u opservacijskoj grupi. Analiza

ukupnog preživljenja potvrdila je značajnu korist terapije održavanja lijekom Rixathon u odnosu na opservacijsku grupu ($p = 0,0039$, log-rang test). Terapija održavanja lijekom Rixathon smanjila je rizik od smrti za 56% (95% CI 22% - 75%).

Tabela 11 Faza održavanja: pregled rezultata djelotvornosti lijeka Rixathon u odnosu na opservacijsku grupu (medijan vremena promatranja je 28 mjeseci)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Maierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	Opservacijska grupa (N = 167)	Rixathon (N = 167)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljavanje bez progresije (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Ukupno preživljavanje	ND	ND	0,0039	56%
Vrijeme do novog liječenja limfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Preživljavanje bez bolesti ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analiza podgrupa 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 kod pacijenata koji su postigli CR

Korist od terapije održavanja lijekom Rixathon potvrđena je u svim analiziranim podgrupama neovisno o uvodnom režimu liječenja (CHOP ili R-CHOP) i kvaliteti odgovora na uvodno liječenje (CR ili PR) (Tabela 11). Terapija održavanja lijekom Rixathon značajno je produžila medijan PFS-a kod pacijenata 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 kod 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 podgrupe bile male, terapija održavanja lijekom Rixathon donijela je značajnu korist u smislu ukupnog preživljenja kako pacijentima 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 kod odraslih pacijenata

U randomizovanom otvorenom ispitivanju ukupno je 399 prethodno neliječenih starijih pacijenata (u dobi od 60 do 80 godina) s difuznim limfomom velikih B-stanica primalo standardnu CHOP kemoterapiju (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 Rixathon u dozi od 375 mg/ m² u kombinaciji s CHOP kemoterapijom (R-CHOP). Rixathon je primijenjen prvog dana ciklusa liječenja.

Završna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve randomizovane pacijente (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medijan praćenja iznosio je približno 31 mjesec. Dvije liječene grupe 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 grupu, odnosno 13 mjeseci za CHOP grupu, što predstavlja smanjenje rizika za 41%. Nakon 24 mjeseca procjene ukupnog preživljenja iznosile su 68,2% za R-CHOP grupu, odnosno 57,4% za CHOP grupu. 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 grupi liječenoj R-CHOP-om, a 62,4% u grupi liječenoj CHOP-om ($p = 0,0028$). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46%, a rizik od relapsa za 51%. U svim podgrupama pacijenata (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 β_2 -mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ekstrasnodalna 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 pacijente prema dobno prilagođenom međunarodnom prognostičkom indeksu.

Klinički laboratorijski nalazi

U 67 pacijenata ispitivanih na prisutnost ljudskog antimišjeg antitijela (HAMA) nije prijavljena nijedna reakcija. Od 356 pacijenata ispitivanih na antitijela na lijek, pozitivno je bilo njih 1,1% (četiri pacijenta).

Hronična limfocitna leukemija

U dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja ukupno je 817 prethodno neliječenih pacijenata i 552 pacijenta s relapsirajućim/refraktornim HLL-om randomizovano da primaju FC kemoterapiju (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², prva tri dana) svake 4 sedmice kroz 6 ciklusa, ili Rixathon u kombinaciji s FC kemoterapijom (R-FC). Rixathon se primjenjivao u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu jedan dan prije kemoterapije i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Pacijenti su isključeni iz ispitivanja relapsirajućeg/refraktornog HLL-a ako su prethodno liječeni monoklonskim antitijelima, ili ako nisu odgovorili (nisu postigli djelimičnu remisiju tokom najmanje šest mjeseci) na fludarabin ili bilo koji nukleozidni analog. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je ukupno 810 pacijenata (403 R-FC, 407 FC) u ispitivanju prve linije liječenja (Tabela 12a i Tabela 12b) i 552 pacijenta (276 R-FC, 276 FC) u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (Tabela 13).

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 grupi i 33 mjeseca u FC grupi ($p < 0,0001$, log-rang test). Analiza ukupnog preživljenja pokazala je značajnu korist R-FC terapije u odnosu na primjenu samo FC kemoterapije ($p = 0,0319$, log-rang test) (Tabela 12a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se opažala u većini podgrupa pacijenata analiziranih prema početnom riziku bolesti (Binet stadiji A-C) (Tabela 12b).

Tabela 12a Prva linija liječenja hronične limfocitne leukemije

Pregled rezultata djelotvornosti za Rixathon + 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	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	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 pacijente koji su postigli CR, nPR ili PR

** : primjenjivo samo za pacijente koji su postigli CR

Tabela 12b 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 (PFS)	Broj pacijenata		Omjer hazarda (95 % CI)	p-vrijednost (Waldov test, bez prilagođavanja)
	FC	R-FC		
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 HLL-a medijan preživljenja bez progresije bolesti (primarna mjera ishoda) bio je 30,6 mjeseci u grupi R-FC i 20,6 mjeseci u grupi FC (p = 0,0002, log-rang test). Korist u smislu PFS-a bila je uočena u gotovo svim podgrupama pacijenata analiziranim prema početnom riziku bolesti. Prijavljeno je blago, ali ne značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u R-FC grupi u poređenju s FC grupom.

Tabela 13 Liječenje relapsirajuće/refraktorne hronične limfocitne leukemije - pregled rezultata djelotvornosti za Rixathon + 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)	58,0%	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 HLL-a	34,2	ND	0,0024	35%

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

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

** : primjenjivo samo za pacijente koji su postigli CR

Rezultati iz ostalih ispitivanja u kojima se primjenjivao Rixathon u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima (uključujući CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin i kladribin) u liječenju prethodno neliječenih pacijenata i/ili pacijenata s relapsirajućim/refraktornim HLL-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 lijeka Rixathon s bilo kojom kemoterapijom. Podaci o približno 180 pacijenata prethodno liječenih lijekom Rixathon pokazali su kliničku korist liječenja (uključujući CR) i podupiru ponovno liječenje lijekom Rixathon.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje kemoterapije LMB (*Lymphome Malin B*) (kortikosteroidi, vinkristin, ciklofosamid, visokodozni metotreksat, citarabin, doksorubicin, etopozid i trojna intratekalna terapija [metotreksat/citarabin/kortikosteroid]) primijenjene samostalno ili u kombinaciji s lijekom Rixathon kod pedijatrijskih pacijenata s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om. Uznappedovala bolest definira se kao bolest stadija III praćena povišenim vrijednostima LDH (LDH > 2 puta iznad gornje granice normale za odrasle osobe prema kriterijima ustanove), bilo koja bolest stadija IV ili B-AL. Pacijenti su bili randomizirani za primanje kemoterapije LMB ili šest i.v. infuzija lijeka Rixathon u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine u kombinaciji s kemoterapijom LMB (po dvije tokom svakog od dvaju ciklusa uvodne terapije i po jednu tokom svakoga od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB). Ukupno je u analize djelotvornosti bilo uključeno 328 randomiziranih pacijenata, među kojima je jedan pacijent mlađi od 3 godine primao lijek Rixathon u kombinaciji sa kemoterapijom LMB.

Obje liječene grupe - LMB (kemoterapija LMB) i R-LMB (kemoterapija LMB u kombinaciji s lijekom Rixathon) - bile su dobro ujednačene s obzirom na početne značajke. Medijan dobi pacijenata iznosio je 7 godina u grupi koja je primala LMB i 8 godina u onoj koja je primala R-LMB. Približno polovica pacijenata pripadala je grupi B (50,6% onih iz grupe koja je primala LMB i 49,4% pacijenata iz grupe koja je primala R-LMB), 39,6% pacijenata iz obje grupe pripadalo je grupi C1, a 9,8% onih koji su primali LMB i 11,0% onih koji su primali R-LMB pripadalo je grupi C3. Prema Murphyjevoj klasifikaciji za određivanje stadija bolesti, većina pacijenata imala je ili BL stadija III (45,7% u grupi koja je primala LMB i 43,4% onih u grupi koja je primala R-LMB) ili B-AL koji nije zahvaćao SŽS (21,3% u grupi koja je primala LMB i 24,4% onih u grupi koja je primala R-LMB). Kod manje od polovice pacijenata (45,1% u obje grupe) bolest je zahvaćala koštanu srž, a kod većine pacijenata (72,6% u grupi koja je primala LMB i 73,2% onih u grupi koja je primala R-LMB) nije zahvaćala SŽS. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je EFS, pri čemu se događaj definirao kao progresija bolesti, relaps, druga zloćudna bolest, smrt zbog bilo kojeg uzroka ili izostanak odgovora utvrđen pronalaženjem rezidualnih vijabilnih stanica nakon drugog ciklusa protokola CYVE, ovisno o tome što je nastupilo prvo. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i potpuna remisija.

U trenutku provođenja unaprijed specificirane interim analize nakon medijana praćenja od približno godinu dana opaženo je klinički značajno poboljšanje EFS-a kao primarne mjere ishoda, čija je procijenjena 1-godišnja stopa iznosila 94,2% (95% CI: 88,5% - 97,2%) u grupi koja je primala R-LMB naspram 81,5% (95% CI: 73,0% - 87,8%) u onoj koja je primala LMB, uz prilagođeni Coxov omjer hazarda od 0,33 (95% CI: 0,14 - 0,79). Nakon preporuke neovisne komisije za praćenje podataka utemeljene na tom rezultatu, randomizacija je obustavljena i pacijentima koji su primali LMB dopušteno je da pređu u drugu grupu kako bi primali lijek Rixathon.

Primarne analize podataka o djelotvornosti provedene su kod 328 randomiziranih pacijenata nakon medijana praćenja od 3,1 godine. Rezultati su opisani u Tabeli 14.

Tabela 14: Pregled rezultata primarne analize podataka o djelotvornosti (ITT populacija)

Analizirani parametar	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 događaja	10 događaja
Jednostrana p-vrijednost prema log-rang testu: 0,0006		

	Prilagođeni Coxov HR: 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
3-godišnje stope EFS-a	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 smrtnih slučajeva	8 smrtnih slučajeva
	Jednostrana p-vrijednost prema log-rang testu: 0.0061	
	Prilagođeni Coxov HR: 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
3-godišnje stope OS-a	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
Stopa potpune remisije	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Primarna analiza podataka o djelotvornosti pokazala je koristan učinak na EFS kod dodavanja lijeka Rixathon kemoterapijskom protokolu LMB u odnosu na primjenu samo kemoterapije LMB, uz HR za EFS od 0,32 (90% CI: 0,17 - 0,58), utvrđen Coxovom regresijskom analizom prilagođenom za nacionalnu pripadnost, histološke značajke i liječenu grupu. Iako između dviju liječenih grupa nisu opažene velike razlike u broju pacijenata koji su postigli potpunu remisiju, koristan učinak dodavanja lijeka Rixathon kemoterapiji LMB primijećen je i za sekundarnu mjeru ishoda - OS, uz HR za OS od 0,36 (95% CI: 0,16 - 0,81).

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rixathon u svim podgrupama pedijatrijske populacije s folikularnim limfomom i hroničnom limfocitnom leukemijom te u pedijatrijskoj populaciji djece mlađe od 6 mjeseci s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom. Pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička iskustva u liječenju reumatoidnog artritisa

Djelotvornost i sigurnost lijeka Rixathon u ublažavanju simptoma i znakova reumatoidnog artritisa kod pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na liječenje TNF-inhibitorima dokazane su u pivotalnom, randomizovanom, kontrolisanom, dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju (Ispitivanje 1).

Ispitivanje 1 obuhvatilo je 517 pacijenata koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedno ili više liječenja TNF-inhibitorima ili ih nisu podnosili. Uključeni pacijenti su bolovali od aktivnog reumatoidnog artritisa, dijagnosticiranog prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Rixathon su primali u obliku dvije zasebne intravenske infuzije u razmaku od 15 dana. Pacijenti su intravenskom infuzijom primili 2 × 1000 mg Rixathona ili placebo u kombinaciji s metotreksatom. Svi su pacijenti 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 utvrditi udio pacijenata koji su postigli odgovor ACR20 do 24. sedmice. Pacijenti su praćeni duže od 24 sedmice radi utvrđivanja dugoročnih mjera ishoda, uključujući i radiološku procjenu u 56. i 104. sedmici. Tokom tog perioda 81% pacijenata iz grupe koja je prvobitno primala placebo je, prema protokolu za otvoreno produženje ispitivanja, od 24. do 56. sedmice primalo Rixathon.

U ispitivanjima primjene lijeka Rixathon kod pacijenata s ranim artritisom (pacijenata koji prethodno nisu liječeni metotreksatom i pacijenata koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat, no još nisu liječeni inhibitorima TNF-alfa) postignute su primarne mjere ishoda. Rixathon nije indiciran za te pacijente jer nema dovoljno podataka o sigurnosti dugotrajnog liječenja lijekom Rixathon, naročito u pogledu rizika od razvoja zloćudnih bolesti i PML-a.

Ishodi ispitivanja aktivnosti bolesti

Rixathon je u kombinaciji s metotreksatom znatno povećao udio pacijenata koji su postigli najmanje 20%-tno poboljšanje ACR rezultata u poređenju s pacijentima koji su liječeni samo metotreksatom (Tabela 15). U svim je razvojnim ispitivanjima korist liječenja za pacijente 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, opšta ocjena pacijenata i ljekara, rezultat indeksa nesposobnosti (Upitnik za procjenu zdravlja, engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ), procjena boli i vrijednosti C-reaktivnog proteina (mg/dl).

Tabela 15 Klinički odgovor u trenutku primarne mjere ishoda ispitivanja 1 (ITT populacija)

	Ishod†	Placebo+MTX	Rixathon+MTX (2 × 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: *** $p \leq 0,0001$

Kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon u kombinaciji s metotreksatom došlo je do značajno većeg smanjenja aktivnosti bolesti (DAS28, od engl. *Disease Activity Score*) nego kod pacijenata koji su liječeni samo metotreksatom (Tabela 15). Slično tome, dobar do umjeren EULAR (engl. *European League Against Rheumatism*) odgovor postiglo je znatno više pacijenata liječenih lijekom Rixathon i metotreksatom nego onih koji su liječeni samo metotreksatom (Tabela 15).

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 kod pacijenata 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 kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon u kombinaciji s metotreksatom nego kod pacijenata koji su prvobitno primali samo metotreksat. Od pacijenata koji su prvobitno primali samo metotreksat, njih je 81% primilo Rixathon 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 pacijenata koji su od početka liječeni lijekom Rixathon i metotreksatom (Tabela 16).

Tabela 16 Radiološki ishodi nakon 1 godine (prilagođena ITT populacija)

	Placebo + metotreksat	Rixathon + metotreksat 2 × 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 pacijenata bez radiografskih promjena	46%	53%, NZ
Udio pacijenata bez erozivnih promjena	52%	60%, NZ

150 pacijenata prvobitno nasumično raspodijeljenih u grupu koja je primala placebo + metotreksat u Ispitivanju 1 primilo je barem jedan ciklus terapije Rixathon + 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 kod pacijenata koji su primali Rixathon u kombinaciji s metotreksatom u poređenju s pacijentima koji su primali samo metotreksat, kao i znatno veći udio pacijenata kod kojih oštećenje zglobova uopće nije napredovalo tokom te dvije godine.

Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života

Kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon 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 pacijente liječene samo metotreksatom. Udio pacijenata liječenih lijekom Rixathon koji su pokazivali minimalnu klinički značajnu razliku (engl. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) u HAQ-DI (definisano kao smanjenje pojedinačnog ukupnog rezultata za > 0,22) bio je veći nego udio takvih pacijenata koji su primali samo metotreksat (Tabela 17).

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 pacijenata postigao MCID za ove rezultate (Tabela 17).

Tabela 17 Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života u 24. sedmici u Ispitivanju 1

Ishod†	Placebo + metotreksat	Rixathon + metotreksat (2 × 1000 mg)
	n = 201	n = 298
Srednja vrijednost promjene HAQ-DI	0,1	-0,4***
% pacijenata 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***
% pacijenata sa SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Srednja vrijednost promjene SF-36 MHS	1,3	4,7**
% pacijenata sa SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Ishod nakon 24 sedmice

Značajna razlika u odnosu na placebo u primarnoj vremenskoj tački: * 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 kod pacijenata seropozitivnih na autoantitijela (RF i/ili anti-CCP)

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

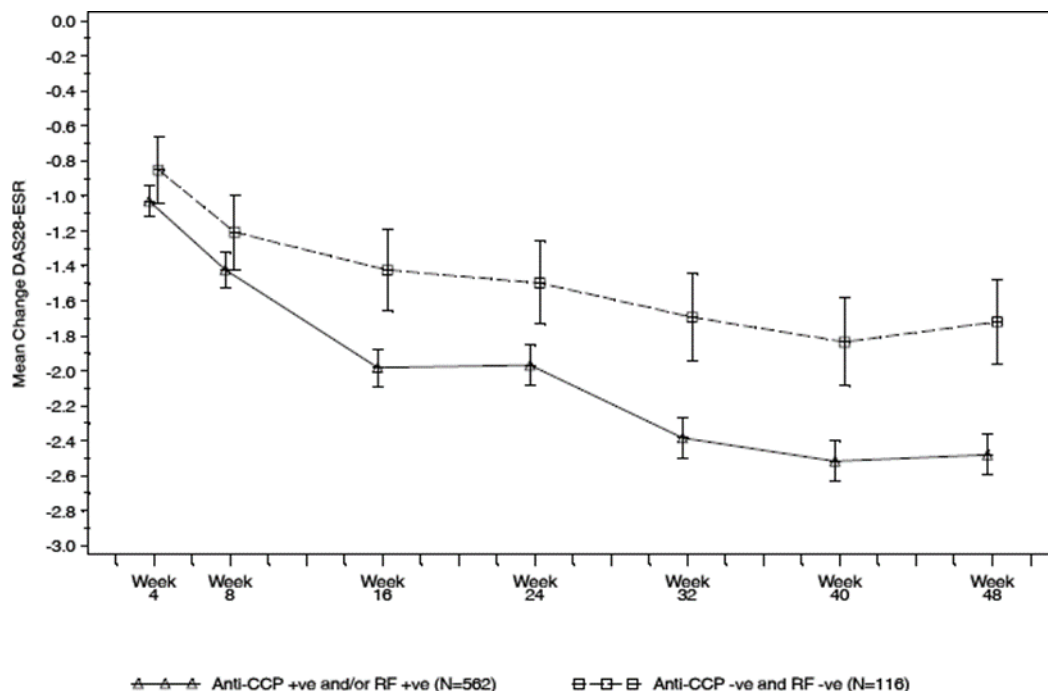
Ishodi djelotvornosti kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon analizirani su na temelju statusa autoantitijela prije početka liječenja. Pacijenti koji su bili seropozitivni na RF i/ili anti-CCP na početku liječenja u 24. su sedmici imali značajno veću vjerovatnost da će postići odgovor ACR20 i ACR50 u poređenju sa seronegativnim pacijentima (p = 0,0312 i p = 0,0096) (Tabela 18). Ti su nalazi ponovljeni u 48. sedmici, kada je seropozitivnost na autoantitijela također uzrokovala značajno veću vjerovatnost postizanja odgovora ACR70. Seropozitivni pacijenti imali su 2-3 puta veću vjerovatnost postizanja ACR odgovora u 48. sedmici nego seronegativni pacijenti. Seropozitivni pacijenti također su pokazali značajno veće smanjenje indeksa DAS28-ESR (engl. *Eritrocite Sedimentation Rate*) u poređenju sa seronegativnim pacijentima (Slika 1).

Tabela 18. 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 definisani su kao *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001

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

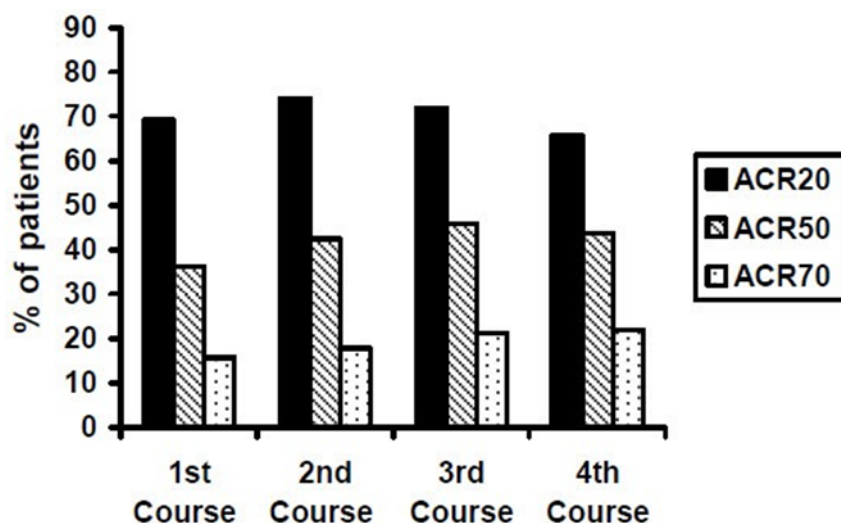


Dugoročna djelotvornost višekratnih ciklusa terapije

Liječenje lijekom Rixathon 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 pacijenata koje su obuhvaćene ispitivanjem (Slika 2).

Promatrano je trajno poboljšanje fizičke funkcije, na što upućuju HAQ-DI indeks i udio pacijenata koji su postigli MCID za HAQ-DI.

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



Klinički laboratorijski nalazi

U kliničkim ispitivanjima je nakon terapije lijekom Rixathon ukupno 392/3095 (12,7%) oboljelih od reumatoidnog artritisa bilo pozitivno na antitijela na lijek. Pojava antitijela na lijek kod većine pacijenata

nije bila povezana s kliničkim pogoršanjem ni povećanim rizikom od reakcija na daljnje infuzije. Prisutnost antitijela na lijek može biti povezana s pojačanim reakcijama na infuziju ili alergijskim reakcijama nakon druge infuzije u daljnjim ciklusima liječenja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rixathon u svim podgrupama pedijatrijske populacije s autoimunim artritismom. Pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička iskustva u liječenju granulomatoze s poliangitisom (GPA) i mikroskopskog poliangitisa (MPA)

Poticanje remisije kod odraslih pacijenata

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA ukupno je 197 pacijenata u dobi od 15 ili više godina s teškom aktivnom granulomatozom s poliangitisom (75%) i mikroskopskim poliangitisom (24%) učestvovalo i liječeno u randomizovanom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju neinferiornosti.

Pacijenti su u omjeru 1:1 randomizovani da primaju ili peroralni ciklofosfamid (2 mg/kg na dan) svakodnevno tokom 3-6 mjeseci ili Rixathon (375 mg/m²) jedanput sedmično tokom 4 sedmice. Svi pacijenti u grupi liječenoj ciklofosfamidom primali su terapiju održavanja azatioprinom tokom perioda praćenja. Pacijenti u obje grupe su tokom 1 do 3 dana primali pulsnu intravensku 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). Postepeno 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, definisano 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 lijeka Rixathon u odnosu na ciklofosfamid u postizanju potpune remisije nakon 6 mjeseci (Tabela 19).

Djelotvornost je primijećena i kod pacijenata s novodijagnosticiranom bolešću i kod pacijenata s relapsirajućom bolešću (Tabela 20).

Tabela 19. Postotak pacijenata koji su postigli potpunu remisiju nakon 6 mjeseci (populacija s namjerom liječenja*)

	Rixathon (n = 99)	Ciklofosfamid (n = 98)	Razlika između terapija (Rixathon- ciklofosfamid)
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.			

Tabela 20. Potpuna remisija nakon 6 mjeseci prema statusu bolesti

	Rixathon	Ciklofosfamid	Razlika (CI 95%)
Svi pacijenti	n = 99	n = 98	

Novodijagnosticirani	n = 48	n = 48	
Relaps	n = 51	n = 50	
Potpuna remisija			
Svi pacijenti	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 pacijente za koje nedostaju podaci primjenjuje se pretpostavka najgoreg slučaja

Potpuna remisija nakon 12 i 18 mjeseci

U grupi liječenoj lijekom Rixathon 48% pacijenata postiglo je potpunu remisiju nakon 12 mjeseci, a 39% pacijenata postiglo je potpunu remisiju nakon 18 mjeseci. Od pacijenata liječenih ciklofosfamidom (te zatim azatioprinom radi održavanja potpune remisije) njih je 39% postiglo potpunu remisiju nakon 12 mjeseci, a 33% pacijenata postiglo je potpunu remisiju nakon 18 mjeseci.

Od 12. do 18. mjeseca zabilježeno je 8 relapsa u grupi koja je primala Rixathon u poređenju s četiri u grupi liječenoj ciklofosfamidom.

Laboratorijski nalazi

Ukupno je 23/99 (23%) pacijenata liječenih lijekom Rixathon u ispitivanju primjene lijeka za poticanje remisije do 18. mjeseca bilo pozitivno na antitijela na lijek. Niti jedan od 99 pacijenata liječenih lijekom Rixathon nije bio pozitivan na antitijela na lijek pri odabiru. Prisutnost antitijela na lijek nije imala primjetnog negativnog uticaja na sigurnost ili djelotvornost u ispitivanju primjene lijeka za poticanje remisije.

Terapija održavanja kod odraslih pacijenata

Ukupno 117 pacijenata (88 pacijenata s GPA-om, 24 s MPA-om i 5 s ANCA vaskulitisom ograničenim na bubrege) kod kojih je bolest bila u remisiji bilo je randomizirano za primanje azatioprina (59 pacijenata) ili lijeka Rixathon (58 pacijenata) u prospektivnom, multicentričnom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju. Uključeni pacijenti bili su u dobi od 21 do 75 godina i imali su novodijagnosticiranu ili relapsirajuću bolest koja je bila u potpunoj remisiji nakon liječenja glukokortikoidima u kombinaciji s pulsnom terapijom ciklofosfamidom. Većina pacijenata bila je ANCA-pozitivna pri dijagnozi ili tokom bolesti te je imala histološki potvrđen nekrotizirajući vaskulitis malih krvnih žila i klinički fenotip GPA/MPA, ANCA vaskulitis ograničen na bubrege ili oboje.

Terapija za poticanje remisije uključivala je i.v. prednizon, koji se primjenjivao prema odluci ispitivača i kojem je kod nekih pacijenata prethodila pulsna terapija metilprednizolonom, te pulsnu terapiju ciklofosfamidom do postizanja remisije nakon 4 - 6 mjeseci. Nakon postizanja remisije, a unutar najviše mjesec dana od primjene posljednje pulsne doze ciklofosfamida, pacijenti su bili randomizirani za primanje lijeka Rixathon (dvije i.v. infuzije od 500 mg u razmaku od dvije sedmice [1. dana i 15. dana], a zatim 500 mg i.v. svakih 6 mjeseci tokom 18 mjeseci) ili azatioprina (primijenjenog peroralno u dozi od 2 mg/kg na dan tokom 12 mjeseci, zatim u dozi od 1,5 mg/kg na dan tokom 6 mjeseci i na kraju u dozi od 1 mg/kg na dan tokom 4 mjeseca [prekid liječenja nakon ta 22 mjeseca]). Doza prednizona postepeno se smanjivala, a potom održavala na niskoj razini (približno 5 mg na dan) tokom najmanje 18 mjeseci nakon randomizacije. Odluke o postepenom smanjenju doze prednizona i prekidu njegove primjene nakon 18 mjeseci donosio je ispitivač.

Svi pacijenti bili su praćeni do 28. mjeseca (10 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka Rixathon odnosno 6 mjeseci nakon posljednje doze azatioprina). Svi pacijenti kod kojih je broj CD4+ T-limfocita bio manji od 250/mm³ morali su primati profilaksu za pneumoniju koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*.

Primarna mjera ishoda bila je stopa teškog relapsa u 28. mjesecu.

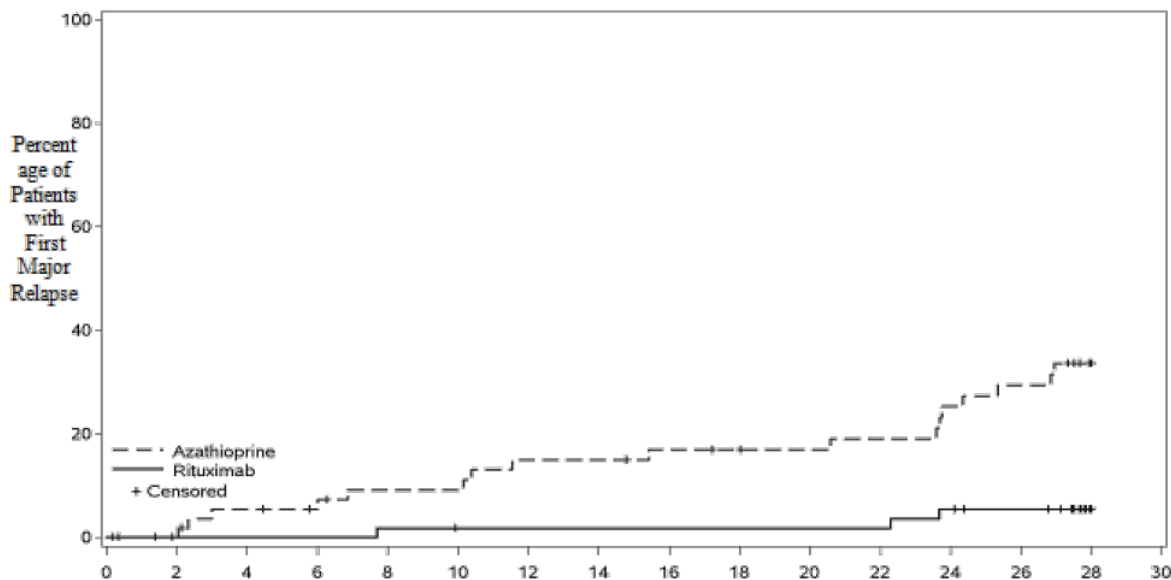
Rezultati

U 28. mjesecu teški relaps (definisan kao ponovni nastup kliničkih i/ili laboratorijskih znakova aktivnosti vaskulitisa [BVAS > 0] koji bi mogao dovesti do zatajenja ili oštećenja organa odnosno ugroziti život) je nastupio kod 3 pacijenta (5%) u grupi liječenoj lijekom Rixathon i 17 pacijenata (29%) u grupi liječenoj

azatioprinom ($p = 0,0007$). Blagi relapsi (koji nisu bili opasni po život niti su doveli do većeg oštećenja organa) zabilježeni su kod 7 pacijenata u grupi liječenoj lijekom Rixathon (12%) i 8 pacijenata u grupi liječenoj azatioprinom (14%).

Krivulje kumulativne stope incidence pokazuju duže vrijeme do prvog teškog relapsa kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon. Taj trend je opažen već u 2. mjesecu i održao se do 28. mjeseca (Slika 3).

Slika 3: Kumulativna incidenca prvog teškog relapsa kroz vrijeme



Vrijeme preživljenja (mjeseci)

Broj ispitanika s teškim relapsom																
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Rixathon	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Broj ispitanika pod rizikom																
Azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rixathon	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Napomena: Ako kod pacijenta nije zabilježen nijedan događaj, bili su cenzurirani u 28. mjesecu.

Laboratorijski nalazi

Kod ukupno 6/34 (18%) pacijenata liječenih lijekom Rixathon u sklopu kliničkog ispitivanja primjene lijeka za terapiju održavanja razvila su se antitijela na lijek. Prisutnost antitijela na lijek nije imala primjetnog negativnog uticaja na sigurnost ili djelotvornost u kliničkom ispitivanju primjene lijeka za terapiju održavanja.

Pedijatrijska populacija

Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA)

Ispitivanje WA25615 (PePRS) bilo je multicentrično, otvoreno, neupoređeno, nekontrolirano ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih pacijenata (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om. Medijan dobi pacijenata koji su sudjelovali u ispitivanju iznosio je: 14 godina (raspon: 6 - 17 godina), a većina je pacijenata (20/25 [80%]) bila ženskog pola. Na početku je ispitivanja ukupno 19 pacijenata (76%) imalo GPA, dok je njih 6 (24%) imalo MPA. Pri uključivanju u ispitivanje 18 pacijenata (72%) imalo je novodijagnosticiranu bolest (13 pacijenata s GPA-om i 5 pacijenata s MPA-om), dok je 7 pacijenata imalo relapsirajuću bolest (6 pacijenata s GPA-om i 1 pacijent s MPA-om).

Ispitivanje se sastojalo od početne 6-mjesečne faze poticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 54 mjeseca (4,5 godina). Pacijenti su prije prve intravenske infuzije lijeka Rixathon morali primiti minimalno 3 intravenske doze metilprednizolona (30 mg/kg na dan, ali ne više od 1 g na dan). Ako je to bilo klinički indicirano, mogle su se intravenski primijeniti i dodatne (najviše tri) dnevne doze metilprednizolona. Režim liječenja za poticanje remisije sastojao se od četiri intravenske infuzije lijeka Rixathon u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine primijenjene jednom sedmično, 1., 8., 15. i 22. dana ispitivanja, u kombinaciji s prednizolonom ili prednizonom u peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan (maksimalno 60 mg na dan), koja se do 6. mjeseca postepeno smanjivala do minimalne doze od 0,2 mg/kg na dan (maksimalno 10 mg na dan). Nakon faze poticanja remisije pacijenti su u 6. mjesecu ili nakon njega mogli prema odluci ispitivača primiti dodatne infuzije lijeka Rixathon radi održavanja remisije prema PVAS rezultatu i kontrole aktivnosti bolesti (uključujući progresiju ili razbuktavanje bolesti) ili radi postizanja prve remisije.

Svih 25 pacijenata primilo je sve četiri sedmične intravenske infuzije u sklopu 6-mjesečne faze poticanja remisije. Ukupno 24 od 25 pacijenata dovršilo je najmanje 18 mjeseci praćenja.

Ciljevi ovog ispitivanja bili su ocijeniti sigurnost, farmakokinetičke parametre i djelotvornost lijeka Rixathon kod pedijatrijskih pacijenata s GPA-om i MPA-om (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina). Ciljevi povezani s djelotvornošću bili su eksploracijski i prvenstveno su se ocjenjivali na temelju indeksa aktivnosti vaskulitisa kod pedijatrijskih pacijenata (engl. *Pediatric Vasculitis Activity Score*, PVAS) (Tabela 21).

Ukupna doza glukokortikoida (intravenska i peroralna) do 6. mjeseca:

Kod 24 od 25 pacijenata (96%) iz ispitivanja WA25615 peroralna doza glukokortikoida je u 6. mjesecu ili do njega smanjena na 0,2 mg/kg na dan (ili ≤ 10 mg na dan, što god je bilo niže) u sklopu postepenog smanjivanja peroralne doze steroida definiranog planom ispitivanja.

Opaženo je smanjenje medijana ukupne peroralno primijenjene doze glukokortikoida od 1. sedmice (medijan = doza ekvivalentna 45 mg prednizona [interkvartilni raspon: 35 - 60]) do 6. mjeseca (medijan = 7,5 mg [interkvartilni raspon: 4 - 10]), koje se potom održalo do 12. mjeseca (medijan = 5 mg [interkvartilni raspon: 2 - 10]) i 18. mjeseca (medijan = 5 mg [interkvartilni raspon: 1 - 5]).

Liječenje tokom razdoblja praćenja

Tokom cjelokupnog razdoblja ispitivanja pacijenti su primili između 4 i 28 infuzija lijeka Rixathon (tokom razdoblja do 4,5 godina [53,8 mjeseci]). Pacijenti su primali do četiri doze lijeka Rixathon od 375 mg/m² približno svakih 6 mjeseci prema odluci ispitivača. Do fiksnog datuma završetka praćenja za sve pacijente (engl. *common close out*) ukupno 17 od 25 (68%) pacijenata primilo je dodatnu terapiju rituksimabom u 6. mjesecu ili nakon njega, a 14 od tih 17 pacijenata primilo je dodatnu terapiju rituksimabom između 6. i 18. mjeseca.

Tabela 21 Ispitivanje WA25615 (PePRS) - Remisija prema PVAS rezultatu u 1., 2., 4., 6., 12. i 18. mjesecu

Posjeta u skopu ispitivanja	Broj pacijenata koji su postigli odgovor u smislu remisije prema PVAS rezultatu* (stopa odgovora [%]) n=25	95% CI ^a
1. mjesec	0	0,0%; 13,7%
2. mjesec	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
4. mjesec	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
6. mjesec	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
12. mjesec	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
18. mjesec	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%

* PVAS rezultat 0 uz smanjenje doze glukokortikoida na 0,2 mg/kg na dan (ili 10 mg na dan, što god je niže) u trenutku provođenja ocjene.
^aRezultati za djelotvornost su eksploracijski i za te mjere ishoda nije provedeno formalno statističko ispitivanje.

Do 6. mjeseca svi su pacijenti primali istu terapiju lijekom Rixathon (4 infuzije u dozi od 375 mg/m²). Tokom razdoblja praćenja (nakon 6. mjeseca) liječenje se primjenjivalo prema odluci ispitivača.

Laboratorijski nalazi

Tokom cjelokupnog razdoblja ispitivanja antitijela na lijek razvila su se u ukupno 4/25 pacijenata (16%). Ograničeni podaci pokazuju da nije opažen trend povezan sa neželjenim dejstvima prijavljenima kod pacijenata pozitivnih na antitijela na lijek.

Nije opažen primjetan trend ni negativan utjecaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ili djelotvornost u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih pacijenata s GPA-om i MPA-om.

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rixathon u pedijatrijskoj populaciji u dobi od < 2 godine za indikacije teškog aktivnog GPA ili MPA. Pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Kliničko iskustvo u liječenju običnog pemfigusa

1. ispitivanje kod PV-a (ML22196)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Rixathon u kombinaciji sa kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida (prednizona) ocjenjivale su se kod novodijagnosticiranih pacijenata s umjerenim do teškim pemfigusom (74 pacijenta s običnim pemfigusom [PV] i 16 pacijenata koji su imali *pemphigus foliaceus* [PF]) u randomiziranom, otvorenom, kontroliranom, multicentričnom ispitivanju. Pacijenti su bili u dobi od 19 do 79 godina i nisu prethodno primali terapiju za pemfigus. U populaciji pacijenata s PV-om, 5 (13%) pacijenata liječenih lijekom Rixathon i 3 (8%) pacijenta liječena standardnom dozom prednizona imala su umjereni oblik bolesti, dok su 33 (87%) pacijenta liječena lijekom Rixathon i 33 (92%) pacijenta liječena standardnom dozom prednizona imala težak oblik bolesti prema Harmanovim kriterijima za ocjenu težine bolesti.

Pacijenti su bili stratificirani prema težini bolesti na početku ispitivanja (umjereni ili teški) te su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Rixathon i niske doze prednizona ili standardne doze prednizona. Pacijenti randomizirani u grupu liječenu lijekom Rixathon primili su početnu intravensku infuziju lijeka Rixathon u dozi od 1000 mg na 1. dan ispitivanja te su primali prednizon u peroralnoj dozi od 0,5 mg/kg na dan, koja se postepeno smanjivala tokom 3 mjeseca ako su imali umjerenu bolest, odnosno u peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan, koja se postepeno smanjivala tokom 6 mjeseci ako su imali tešku bolest. Drugu intravensku infuziju lijeka Rixathon u dozi od 1000 mg primili su 15. dana ispitivanja. Infuzije lijeka Rixathon u dozi od 500 mg za terapiju održavanja primijenjene su u 12. i 18. mjesecu. Pacijenti randomizirani u grupu liječenu standardnom dozom prednizona primali su prednizon u početnoj peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan, koja se postepeno smanjivala tokom 12 mjeseci ako su imali umjerenu bolest, odnosno u početnoj peroralnoj dozi od 1,5 mg/kg na dan, koja se postepeno smanjivala tokom 18 mjeseci ako su imali tešku bolest. Pacijentima u grupi liječenoj lijekom Rixathon koji su doživjeli relaps mogla se primijeniti dodatna infuzija lijeka Rixathon u dozi od 1000 mg te ponovno uvesti prednizon ili povećati njegovu dozu. Infuzije za terapiju održavanja ili liječenje relapsa primjenjivale su se najranije 16 sedmica nakon prethodne infuzije.

Primarni cilj ispitivanja bila je potpuna remisija (potpuna epitelizacija i odsutnost novih i/ili otprije postojećih lezija) u 24. mjesecu bez primjene prednizona tokom dva ili više mjeseci (potpuna remisija bez primjene kortikosteroida tokom \geq 2 mjeseca).

Rezultati 1. ispitivanja kod PV-a

U 24. mjesecu ispitivanja kombinacija lijeka Rixathon i niske doze prednizona ostvarila je statistički značajne rezultate u odnosu na standardnu dozu prednizona s obzirom na postizanje potpune remisije bez primjene kortikosteroida tokom \geq 2 mjeseca kod pacijenata s PV-om (pogledati Tabelu 22).

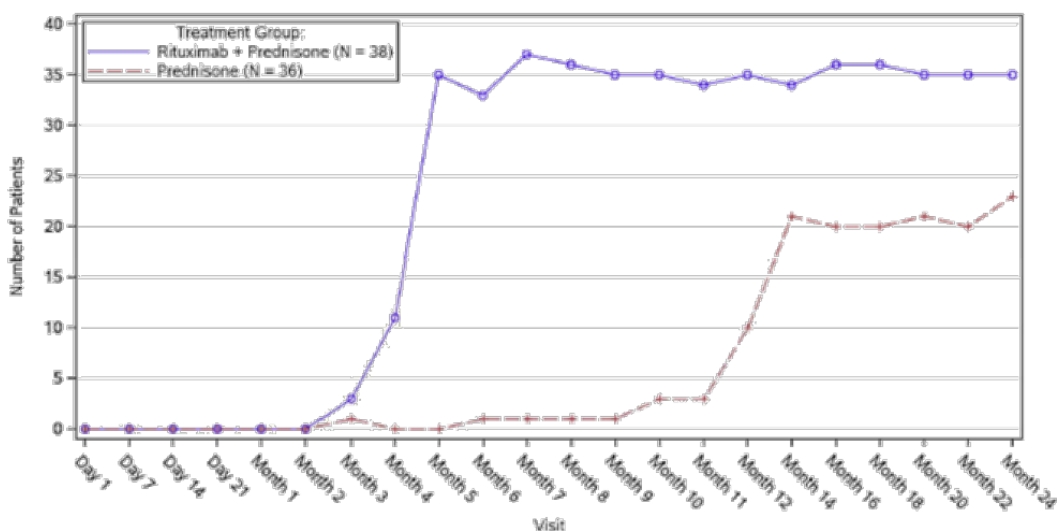
Tabela 22 Postotak pacijenata s PV-om koji su u 24. mjesecu ostvarili potpunu remisiju bez primjene kortikosteroida tokom dva ili više mjeseci (populacija s namjerom liječenja - PV)

	Rituksimab + prednizon	Prednizon N=36	p-vrijednost ^a	95% CI ^b
--	------------------------	-------------------	---------------------------	---------------------

	N=38			
Broj pacijenata s odgovorom (stopa odgovora [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a p-vrijednost dobivena je Fisherovim egzaktnim testom uz korekciju srednje p-vrijednosti				
^b Interval pouzdanosti od 95% je korigovani Newcombeov interval				

Broj pacijenata liječenih rituksimabom niskom dozom prednizona koji nisu primali ili su primali minimalnu dozu prednizona (10 mg ili manje na dan) u odnosu na pacijente koji su primali standardnu dozu prednizona tokom 24-mjesečnog razdoblja liječenja pokazuje poštediti učinak lijeka Rixathon na primjenu steroida (Slika 4).

Slika 4: Broj pacijenata koji nisu primali kortikosteroide ili su primali minimalnu dozu kortikosteroida (≤ 10 mg na dan) tokom vremena



Post-hoc retrospektivna laboratorijska ocjena

Ukupno 19/34 (56%) pacijenta s PV-om liječenih lijekom Rixathon bilo je pozitivno na antitijela na lijek u 18. mjesecu. Klinički značaj pojave antitijela na lijek kod pacijenata s PV-om liječenih lijekom Rixathon nije jasan.

2. ispitivanje kod PV-a (WA29330)

U randomiziranom, dvostruko slijepom, dvostruko maskiranom, multicentričnom ispitivanju kontroliranom aktivnim usporednim lijekom ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost lijeka Rixathon u odnosu na mofetilmikofenolat (MMF) kod pacijenata s umjerenim do teškim PV-om koji su pri uključivanju u ispitivanje uzimali oralni prednizon u dozi od 60 - 120 mg na dan ili ekvivalent (1,0 - 1,5 mg/kg na dan) i kojima je ta doza postepeno smanjivana da bi 1. dana iznosila 60 ili 80 mg na dan. Pacijentima je dijagnoza PV-a bila potvrđena unutar prethodna 24 mjeseca te su imali dokaze umjerene do teške bolesti (koja se definirala kao ukupan rezultat za aktivnost bolesti prema indeksu zahvaćenosti pemfigusom [engl. *Pemphigus Disease Area Index*, PDAI] ≥ 15).

Sto trideset i pet (135) pacijenata bilo je randomizirano za liječenje lijekom Rixathon u dozi od 1000 mg primijenjenoj 1. i 15. dana te u 24. i 26. Sedmici ili za peroralnu primjenu MMF-a u dozi od 2 g na dan tokom 52 sedmice u kombinaciji s prednizonom u peroralnoj dozi od 60 ili 80 mg, pri čemu je cilj bio postepeno smanjiti dozu prednizona na 0 mg na dan do 24. sedmice.

Primarni cilj za djelotvornost u ovom ispitivanju bio je ocijeniti djelotvornost lijeka Rixathon u odnosu na MMF u 52. sedmici s obzirom na postizanje održane potpune remisije, koja se definirala kao potpuno

zacjeljivanje lezija bez novih aktivnih lezija (tj. PDAI rezultat za aktivnost bolesti 0) uz 0 mg na dan prednizona ili ekvivalenta i održavanje tog odgovora tokom najmanje 16 uzastopnih sedmica za vrijeme 52-sedmičnog razdoblja liječenja.

Rezultati 2. ispitivanja kod PV-a

Ispitivanje je pokazalo da je Rixathon bio superioran MMF-u u kombinaciji s peroralno primijenjenim kortikosteroidima čija se doza postepeno smanjivala s obzirom na postizanje potpune remisije bez primjene kortikosteroida u trajanju od ≥ 16 sedmica u 52. sedmici među pacijentima s PV-om (Tabela 23). Kod većine pacijenata iz prilagođene ITT populacije bolest je bila novodijagnosticirana (74%), dok je kod njih 26% bila dijagnosticirana ranije (trajanje bolesti ≥ 6 mjeseci i primljeno prethodno liječenje za PV).

Tabela 23 Postotak pacijenata s PV-om koji su u 52. sedmici ostvarili održanu potpunu remisiju bez primjene kortikosteroida u trajanju od 16 sedmica ili više (modificirana populacija predviđena za liječenje)

	Rixathon (N=62)	MMF (N=63)	Razlika (95% CI)	p-vrijednost
Broj pacijenata s odgovorom (stopa odgovora [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	< 0,0001
Pacijenti s novodijagnosticiranom bolešću	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacijenti s otprije dijagnosticiranom bolešću	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF = mofetilmikofenolat; CI = interval pouzdanosti.

Pacijenti sa novodijagnosticiranom bolešću = trajanje bolesti < 6 mjeseci ili bez prethodnog liječenja za PV.

Pacijenti sa otprije dijagnosticiranom bolešću = trajanje bolesti ≥ 6 mjeseci i primljeno prethodno liječenje za PV.

Za p-vrijednost koristio se Cochran-Mantel-Haenszelov test.

Analiza svih sekundarnih parametara (uključujući kumulativnu peroralnu dozu kortikosteroida, ukupan broj epizoda razbuktavanja bolesti i promjenu kvalitete života vezane uz zdravlje mjerene indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti [engl. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*]) potvrdila je statistički značajne rezultate liječenja lijekom Rixathon u odnosu na MMF. Testiranje sekundarnih mjera ishoda bilo je kontrolirano za multiplicitet.

Izloženost glukokortikoidima

Kumulativna doza oralnih kortikosteroida bila je značajno manja kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon. Medijan (min., maks.) kumulativne doze prednizona u 52. sedmici iznosio je 2775 mg (450, 22 180) u grupi liječenoj lijekom Rixathon, te 4005 mg (900, 19 920) u grupi koja je primala MMF (p=0,0005).

Razbuktavanje bolesti

Ukupan broj epizoda razbuktavanja bolesti kod pacijenata liječenih lijekom Rixathon bio je značajno manji nego u onih koji su primali MMF (6 naspram 44, p < 0,0001), a u grupi liječenoj lijekom Rixathon bilo je i manje pacijenata koji su imali najmanje jednu epizodu razbuktavanja bolesti (8,1% naspram 41,3%).

Laboratorijske ocjene

Do 52. sedmice ukupno je 20/63 (31,7%) pacijenata s PV-om liječenih lijekom Rixathon bilo pozitivno na antitijela na lijek (nastanak protutijela je u 19 slučajeva bio izazvan liječenjem, a u 1 slučaju pospješeno liječenjem). Prisutnost antitijela na lijek nije imala vidljivog negativnog učinka na sigurnost ni djelotvornost u 2. ispitivanju kod PV-a.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Ne-Hodgkinov limfom kod odraslih

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize kod 298 pacijenata s NHL-om koji su primili jednu ili više infuzija lijeka Rixathon, samog ili u kombinaciji s CHOP terapijom (primijenjene doze lijeka Rixathon bile su u rasponu od 100 do 500 mg/m²), procjene za tipičnu populaciju pacijenata bile su: za nespecifični klirens (CL1) 0,14 l/dan, specifični klirens (CL2) kojem su vjerovatno doprinijele B-stanice ili zahvaćenost

tumorom 0,59 l/dan, a za volumen distribucije u srednjem 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 doprinijeli su nekim varijabilnostima CL2 rituksimaba u podacima prikupljenim od 161 pacijenta koji su primali 375 mg/m² lijeka intravenskom infuzijom jedanput sedmično tokom 4 sedmice. Pacijenti s većim brojem CD19-pozitivnih stanica ili većim tumorskim lezijama imali su veći CL2. Međutim, velika varijabilnost nivoa CL2 između pojedinih pacijenata 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 uticali na farmakokinetiku rituksimaba. Ova analiza upućuje na zaključak da prilagođavanje doze lijeka Rixathon prema bilo kojoj od testiranih kovarijanti vjerovatno neće znatno smanjiti njegove farmakokinetičke varijabilnosti.

Srednja vrijednost C_{max} nakon četvrte intravenske infuzije lijeka Rixathon u dozi od 375 mg/m², u razmacima od sedam dana kod 203 pacijenata s NHL-om koji prethodno nisu primali Rixathon, iznosila je 486 µg/ml (raspon od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituksimab je bilo moguće otkriti u serumu pacijenata 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 sedam dana kod 37 pacijenata 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 lijeka Rixathon kada se primjenjuje u 6 infuzija u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP kemoterapije sličan je profilu rituksimaba kada se primjenjuje samostalno.

DLBCL/BL/B-AL/BLL kod pedijatrijskih pacijenata

U kliničkom ispitivanju koje je provedeno kod pedijatrijskih pacijenata s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om farmakokinetika se ocjenjivala u podgrupi koja je uključivala 35 pacijenata u dobi od 3 ili više godina. Farmakokinetika je bila usporediva u obje dobne grupe (≥ 3 do < 12 godina naspram ≥ 12 do < 18 godina). Nakon dviju i.v. infuzija lijeka Rixathon u dozi od 375 mg/m² tokom svakog od dvaju ciklusa uvodne terapije (1. i 2. ciklus), nakon kojih je uslijedila po jedna infuzija lijeka Rixathon u dozi od 375 mg/m² u svakom od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije (3. i 4. ciklus), maksimalna koncentracija bila je najviša nakon četvrte infuzije (2. ciklus), pri čemu je geometrijska srednja vrijednost iznosila 347 µg/ml. Nakon toga je geometrijska srednja vrijednost maksimalnih koncentracija bila niža (4. ciklus: 247 µg/ml). Tim su se režimom doziranja održale najniže koncentracije (geometrijske srednje vrijednosti: 41,8 µg/ml [prije doze u 2. ciklusu; nakon 1 ciklusa], 67,7 µg/ml [prije doze u 3. ciklusu, nakon 2 ciklusa] i 58,5 µg/ml [prije doze u 4. ciklusu, nakon 3 ciklusa]). Medijan poluvremena eliminacije kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 3 ili više godina iznosio je 26 dana.

Farmakokinetičke karakteristike lijeka Rixathon kod pedijatrijskih pacijenata s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om bile su slične onima opaženim kod odraslih pacijenata s NHL-om.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za dobnu grupu od ≥ 6 mjeseci do < 3 godine, ali predviđene vrijednosti farmakokinetičkih parametara u toj populaciji govore u prilog uporedivoj sistemskoj izloženosti (AUC, C_{trough}) u toj dobnoj grupi i grupi u dobi od ≥ 3 godine (Tabela 24). Manja početna veličina tumora povezana je s većom izloženosti zbog manjeg klirensa ovisnog o vremenu; međutim, nivoi sistemske izloženosti uvjetovani različitim veličinama tumora i dalje su u rasponu izloženosti koja je bila djelotvorna i imala prihvatljiv sigurnosti profil.

Tabela 24: Predviđene vrijednosti farmakokinetičkih parametara nakon režima liječenja rituksimabom kod pedijatrijskih pacijenata s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om

Dobna grupa	6 mj. do < 3 godine	≥ 3 do < 12 godina	≥ 12 do < 18 godina
-------------	---------------------	--------------------	---------------------

Ctrough ($\mu\text{g/ml}$)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
AUC1-4 ciklus ($\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$)	13 501 (278 - 31 070)	11 609 (135 - 31 157)	11 467 (110 - 27 066)

Rezultati su prikazani kao medijan (min. – maks.); C_{trough} odnosi se na vrijednost prije primjene doze u 4. ciklusu.

Hronična limfocitna leukemija

Rixathon je primijenjen intravenskom infuzijom u dozi od 375 mg/m^2 u prvom ciklusu, koja je povećana na 500 mg/m^2 u svakom od narednih pet ciklusa, u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom kod pacijenata s HLL-om. Prosječni C_{max} ($N = 15$) nakon pete infuzije od 500 mg/m^2 iznosio je $408 \mu\text{g/ml}$ (raspon $97\text{-}764 \mu\text{g/ml}$), dok je prosječan terminalni poluvijek bio 32 dana (raspon $14\text{-}62$ dana).

Reumatoidni artritis

Nakon dvije intravenske infuzije lijeka Rixathon 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 $0,23 \text{ l/dan}$ (raspon $0,091$ do $0,67 \text{ l/dan}$), a prosječan volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže $4,6 \text{ l}$ (raspon od $1,7$ do $7,51 \text{ l}$). Populacijskom farmakokinetičkom analizom istih podataka dobivene su slične srednje vrijednosti sistemskog klirensa i poluvijeka od $0,26 \text{ l/dan}$ odnosno $20,4$ dana.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su tjelesna površina i spol bili najvažnije kovarijante za objašnjenje varijabilnosti u farmakokinetičkim parametrima između ispitanika. Nakon prilagođavanja 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 značajnim te nije potrebno prilagođavati dozu. Nema farmakokinetičkih podataka o pacijentima 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 farmakokinetičke karakteristike rituksimaba bile razmjerne dozi u ograničenom ispitivanom rasponu doza. Prosječni C_{max} rituksimaba u serumu nakon prve infuzije kretao se između 157 i $171 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 500 \text{ mg}$, odnosno između 298 i $341 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 1000 \text{ mg}$. Nakon druge se infuzije prosječni C_{max} kretao između 183 i $198 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 500 \text{ mg}$, odnosno između 355 i $404 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 1000 \text{ mg}$. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije iznosilo je od 15 do 16 dana u grupi koja je primala dozu od $2 \times 500 \text{ mg}$ te 17 do 21 dan u grupi koja je primala dozu od $2 \times 1000 \text{ mg}$.

Prosječni C_{max} za obje je doze bio 16% do 19% veći nakon druge infuzije u poređenju s prvom infuzijom.

Ispitane su farmakokinetičke karakteristike 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 $175 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 500 \text{ mg}$, odnosno 317 do $370 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 1000 \text{ mg}$. Nakon druge infuzije vrijednost C_{max} iznosila je $207 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 500 \text{ mg}$ te 377 do $386 \mu\text{g/ml}$ pri dozi od $2 \times 1000 \text{ mg}$. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije nakon druge infuzije i drugog ciklusa iznosilo je 19 dana za dozu od $2 \times 500 \text{ mg}$ te od 21 do 22 dana za dozu od $2 \times 1000 \text{ mg}$. 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 ($2 \times 1000 \text{ mg}$, intravenski, u razmaku od dvije sedmice) bili slični, uz prosječnu najvišu koncentraciju u serumu od $369 \mu\text{g/ml}$ i srednji terminalni poluvijek od $19,2$ dana.

Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA)

Odrasli pacijenti

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka za 97 pacijenata s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji su primali Rixathon u dozi od 375 mg/m^2 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 $0,313 \text{ l/dan}$ (raspon: $0,116$ do $0,726 \text{ l/dan}$), a volumena raspodjele $4,50 \text{ l}$ (raspon: $2,25$ do $7,39 \text{ l}$). Maksimalna koncentracija lijeka tokom prvih 180 dana (C_{max}) iznosila je (medijan [raspon]) $372,6$ ($252,3 - 533,5$) $\mu\text{g/ml}$, minimalna koncentracija $180.$ dana (C_{180}) bila je $2,1$ ($0 - 29,3$) $\mu\text{g/ml}$, dok je kumulativno područje ispod krivulje tokom 180 dana

(AUC180) iznosilo 10 302 (3653 - 21 874) µg/ml*dan. Čini se da su farmakokinetički parametri rituksimaba kod tih pacijenata slični onima koji su opaženi kod pacijenata s reumatoidnim artritisom.

Pedijatrijska populacija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 25 djece (u dobi od 6 do 17 godina) s GPA-om i MPA-om koja su primila četiri doze lijeka Rixathon od 375 mg/m² jedanput sedmično, procijenjeni medijan terminalnog poluvremena eliminacije iznosio je 22 dana (raspon od 11 do 42 dana). Srednja vrijednost klirensa rituksimaba iznosila je 0,221 l/dan (raspon od 0,0996 do 0,381 l/dan), a srednja vrijednost volumena distribucije 2,27 l (raspon od 1,43 do 3,17 l). Maksimalna koncentracija lijeka tokom prvih 180 dana (C_{max}) iznosila je (medijan [raspon]) 382,8 (270,6 - 513,6) µg/ml, minimalna koncentracija 180. dana (C₁₈₀) bila je 0,9 (0 - 17,7) µg/ml, dok je kumulativno područje ispod krivulje tokom 180 dana (AUC180) iznosilo 9787 (4838 - 20 446) µg/ml*dan. Farmakokinetički parametri rituksimaba kod pedijatrijskih pacijenata s GPA-om ili MPA-om bili su slični onima kod odraslih s GPA-om ili MPA-om, uzimajući u obzir uticaj tjelesne površine na klirens i volumen distribucije.

Obični pemfigus

Farmakokinetički parametri kod odraslih pacijenata s PV-om koji su primili lijek Rixathon u dozi od 1000 mg 1., 15., 168. i 182. dana sažeto su prikazani u Tabeli 25.

Tabela 25 Farmakokinetički parametri u populaciji odraslih pacijenata s PV-om iz 2. ispitivanja kod PV-a

Parametar	Infuzijski ciklus	
	1. ciklus primjene doze od 1000 mg 1. dan i 15. dan N=67	2. ciklus primjene doze od 1000 mg 168. dan i 182. dan N=67
Terminalni poluvijek (dani) Medijan (Raspon)	21,0 (9,3 - 36,2)	26,5 (16,4 - 42,8)
Klirens (l/dan) Srednja vrijednost (Raspon)	391 (159 - 1510)	247 (128 - 454)
Volumen distribucije u središnjem odjeljku (l) Srednja vrijednost (Raspon)	3,52 (2,48 - 5,22)	3,52 (2,48 - 5,22)

Nakon prve dvije primjene rituksimaba (1. i 15. dana, što odgovara 1. ciklusu) farmakokinetički parametri rituksimaba kod pacijenata s PV-om bili su slični onima kod pacijenata s GPA-om/MPA-om i pacijenata koji su imali RA. Nakon zadnje dvije primjene (168. i 182. dana, što odgovara 2. ciklusu) klirens rituksimaba se smanjio, dok je volumen distribucije u središnjem odjeljku ostao nepromijenjen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rituksimabse 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 kod novorođenih životinja. Broj B-stanica kod tih se životinja vratio na normalni 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 opšte toksičnosti na makaki majmunima nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka niti ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

natrijev citrat
polisorbat 80
natrijev hlorid
natrijev hidroksid
hloridna kiselina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok trajanja

Neotvorena bočica

3 godine.

Razrijeđeni rastvor

Nakon aseptičkog razrjeđivanja u rastvoru natrijevog hlorida:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost lijeka Rixathon razrijeđenog u 0,9%-tnom rastvoru natrijevog hlorida tokom 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C te potom 12 sati na sobnoj temperaturi ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

Nakon aseptičkog razrjeđivanja u rastvoru glukoze:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost lijeka Rixathon razrijeđenog u 5%-tnom rastvoru glukoze tokom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te potom 12 sati na sobnoj temperaturi ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

S mikrobiološkog stajališta, pripremljeni rastvor 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

Lijek čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Spremnik čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uslove čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka pogledati u dijelu 6.3.

Ovaj se lijek također može čuvati u originalnom pakiranju izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 30 °C neprekinuto tokom razdoblja od najviše 7 dana, ali ne izvan originalnog roka trajanja. U takvoj situaciji, ne treba vraćati lijek u hladnjak radi čuvanja. ZPotrebno je zapisati novi rok trajanja na kutiju uključujući dan/mjesec/godinu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 10 ml: staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) s butil gumenim čepom koje sadrže 100 mg rituksimaba u 10 ml. Pakovanje od 2 i 3 bočice.

Bočica od 50 ml: staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) s butil gumenim čepom koje sadrže 500 mg rituksimaba u 50 ml. Pakovanje od 1 i 2 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rixathon je dostupan u sterilnim, jednokratnim apirogenim bočicama, bez konzervansa.

Aseptička priprema

Kod pripreme infuzije mora se osigurati aseptičko rukovanje. Priprema mora biti:

- izvedena u aseptičkim uslovima i mora je provesti uvježbano osoblje u skladu s pravilima dobre prakse naročito u pogledu aseptičke pripreme lijekova za parenteralnu primjenu.
- pripremljena u komori s laminarnim strujanjem zraka ili u mikrobiološkom zaštitnom kabinetu uz standardne mjere opreza za sigurno rukovanje intravenskim lijekovima.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa domaćim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

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

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Sandoz GmbH Schaftenau

Biochemiestrasse 10, 6336 Langkampfen, Austrija

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rixathon 100 mg koncentrat za rastvor za infuziju, 2 staklene bočice od 10ml u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-1982/24, datum reg.: 18.09.2024.godine

Rixathon 100 mg koncentrat za rastvor za infuziju, 3 staklene bočice od 10ml u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-1983/24, datum reg.: 18.09.2024.godine

Rixathon 500 mg koncentrat za rastvor za infuziju, 1 staklena bočica od 50ml u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-1984/24, datum reg.: 18.09.2024.godine

Rixathon 500 mg koncentrat za rastvor za infuziju, 2 staklene bočice od 50ml u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-1985/24, datum reg.: 18.09.2024.godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.09.2024.godine

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Evropske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.