

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ruxience 100 mg koncentrat za rastvor za infuziju
Ruxience 500 mg koncentrat za rastvor za infuziju
rituksimab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ruxience 100 mg koncentrat za rastvor za infuziju
Jedan ml sadrži 10 mg rituksimaba.
Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadrži 100 mg rituksimaba.

Ruxience 500 mg koncentrat za rastvor za infuziju
Jedan ml sadrži 10 mg rituksimaba.
Jedna bočica od 50 ml koncentrata sadrži 500 mg rituksimaba.

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

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi.

Za cjelovit spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkastožuta tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Ruxience je u kombinaciji s hemoterapijom indikovano u liječenju odraslih pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji prethodno nisu liječeni.

Terapija održavanja lijekom Ruxience indikovana je u liječenju odraslih pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma koji su odgovorili na uvodnu terapiju.

Monoterapija lijekom Ruxience indikovana je u liječenju odraslih pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na hemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon hemoterapije.

Ruxience je u kombinaciji s CHOP hemoterapijom (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) indikovano u liječenju odraslih pacijenata s CD20 pozitivnim difuznim ne-Hodgkinovim limfomom velikih B-ćelija.

Ruxience je u kombinaciji s hemoterapijom indikovano za liječenje pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim difuznim B-velikoćelijskim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), Burkittovim limfomom (BL)/Burkittovom leukemijom (akutnom leukemijom zrelih B-limfocita) (BAL) ili limfomom nalik na Burkittov (BLL).

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

Hronična limfocitna leukemija (HLL)

Ruxience je u kombinaciji s hemoterapijom indikovano za liječenje odraslih pacijenata s prethodno neliječenim i relapsirajućim/refraktornim HLL-om. Dostupni su samo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za pacijente koji su prethodno liječeni monoklonskim antitijelima uključujući rituksimab, kao i za pacijente refraktorne na prethodno liječenje rituksimabom u kombinaciji s hemoterapijom.

Dodatne informacije potražite u odjeljku 5.1.

Reumatoidni artritis

Ruxience je u kombinaciji s metotreksatom indikovano za liječenje odraslih pacijenata s teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili na druge antireumatske lijekove koji modifikuju tok bolesti (engl. *disease modifying anti rheumatic drugs*, DMARD), uključujući jedan ili više inhibitora faktora nekroze tumora (TNF), ili ih nisu podnosili.

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

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

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

Ruxience je u kombinaciji s glukokortikoidima indikovano za podsticanje remisije kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 2 do manje od 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om (Wegenerovom granulomatozom) i MPA-om.

Obični pemfigus

Ruxience je indikovano za liječenje odraslih pacijenata s umjerenim do teškim oblikom običnog pemfigusa (engl. *pemphigus vulgaris*, PV).

4.2 Doziranje i način primjene

Ruxience se treba primjenjivati pod direktnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika i u okruženju u kojem su direktno dostupni svi uređaji za oživljavanje (pogledajte odjeljak 4.4).

Lijekovi za premedikaciju i profilaksu

Sve indikacije

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

Ne-Hodgkinov limfom i hronična limfocitna leukemija

Kod odraslih pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom i HLL-om potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se Ruxience ne primjenjuje u kombinaciji s hemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

Kod pedijatrijskih pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom potrebno je primijeniti premedikaciju paracetamolom i H1 antihistaminikom (difenhidraminom ili ekvivalentom) 30 - 60 minuta prije početka infuzije lijeka Ruxience. Pored toga 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 Ruxience kako bi se smanjila stopa i težina akutne infuzijske reakcije i/ili sindroma otpuštanja citokina.

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA) te obični pemfigus

Kod pacijenata s reumatoidnim artritisom, GPA-om, MPA-om ili običnim pemfigusom treba primijeniti premedikaciju metilprednizolonom u dozi od 100 mg intravenski radi smanjivanja incidencije i težine reakcija povezanih s infuzijom, a primjena mora završiti 30 minuta prije početka svake infuzije lijeka Ruxience.

Kod odraslih pacijenata s GPA-om ili MPA-om se prije prve infuzije lijeka Ruxience 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 Ruxience). Nakon toga treba tokom i nakon 4-sedmičnog ciklusa uvodnog liječenja lijekom Ruxience 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 odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji imaju GPA/MPA i kod odraslih pacijenata s PV-om preporučuje se profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (PJP) tokom i nakon liječenja lijekom Ruxience, prema potrebi i u skladu s lokalnim smjernicama za kliničku praksu.

Kod pedijatrijskih pacijenata s GPA-om ili MPA-om prije prve intravenske infuzije lijeka Ruxience 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 Ruxience mogu se intravenski primijeniti do tri dodatne dnevne doze metilprednizolona od 30 mg/kg.

Nakon završetka intravenske primjene metilprednizolona pedijatrijskim 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 (pogledajte odjeljak 5.1).

Doziranje

Važno je provjeriti tekst na pakovanju lijeka kako bi se osiguralo da pacijent primi odgovarajuću formulaciju lijeka, u skladu s onim što je propisano.

Prilagođavanje doze tokom liječenja

Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka Ruxience. Kada se Ruxience daje u kombinaciji s hemoterapijom, treba primijenjivati standardno smanjivanje doze hemoterapijskih lijekova.

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinovana terapija

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

Ruxience se treba primijeniti prvog dana svakog hemoterapijskog ciklusa, nakon intravenske primjene glukokortikoidne komponente hemoterapije, ako je liječenje obuhvata.

Terapija održavanja

- Prethodno neliječeni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Ruxience u terapiji održavanja kod pacijenata s prethodno neliječenim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi: 375 mg/m² površine tijela jednom 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 Ruxience u terapiji održavanja kod pacijenata s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi: 375 mg/m² površine tijela jednom 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 Ruxience u monoterapiji kod početnog liječenja odraslih pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na hemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon hemoterapije iznosi: 375 mg/m² površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jednom sedmično tokom četiri sedmice.

Kod ponovne primjene monoterapije lijekom Ruxience 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 jednom sedmično tokom četiri sedmice (pogledajte odjeljak 5.1).

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-ćelija odraslih pacijenata

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

Hronična limfocitna leukemija

Preporučena doza lijeka Ruxience u kombinaciji s hemoterapijom 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. Hemoterapiju treba primijeniti nakon infuzije lijeka Ruxience.

Reumatoidni artritis

Pacijenti koji se liječe lijekom Ruxience moraju uz svaku infuziju dobiti karticu s upozorenjima za pacijenta.

Ciklus liječenja lijekom Ruxience čine dvije intravenske infuzije od 1000 mg. Preporučena doza lijeka Ruxience je 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a zatim 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 ponovo ne aktivira.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže u roku od 16 - 24 sedmice od početnog liječenja. Nastavak terapije potrebno je pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih u tom periodu nema vidljivih znakova koristi terapije.

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

Pacijenti koji se liječe lijekom Ruxience moraju uz svaku infuziju dobiti karticu s upozorenjima za pacijenta.

Podsticanje remisije kod odraslih

Preporučena doza lijeka Ruxience za podsticanje remisije kod odraslih pacijenata s GPA-om i MPA-om iznosi 375 mg/m² tjelesne površine primijenjeno intravenskom infuzijom jednom sedmično tokom 4 sedmice (ukupno četiri infuzije).

Terapija održavanja kod odraslih

Nakon primjene lijeka Ruxience za podsticanje remisije, terapiju održavanja kod odraslih pacijenata s GPA-om i MPA-om treba započeti najmanje 16 sedmica nakon posljednje infuzije lijeka Ruxience.

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

Ruxience 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 Ruxience 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 Ruxience - do 5 godina.

Obični pemfigus

Pacijenti koji se liječe lijekom Ruxience moraju uz svaku infuziju dobiti karticu s upozorenjima za pacijenta.

Preporučena doza lijeka Ruxience 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 osnovu kliničke procjene.

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 osnovu kliničke procjene.

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 manje od 18 godina s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/BAL-om/BLL-om lijek Ruxience treba primjenjivati u kombinaciji sa sistemskim hemoterapijskim protokolom LMB (Lymphome Malin B) (pogledajte Tabele 1 i 2). Preporučena doza lijeka Ruxience je 375 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se i.v. infuzijom. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Ruxience, osim prema površini tijela.

Sigurnost i djelotvornost rituksimaba kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina ustanovljene su samo u indikaciji prethodno neliječenog uznapredovalog CD20 pozitivnog DLBCL-a/BL-a/BAL-a/BLL-a. Dostupni su samo ograničeni podaci za pacijente mlađe od 3 godine. Dodatne informacije potražite u odjeljku 5.1.

Ruxience se ne smije primjenjivati kod pedijatrijskih pacijenata s CD20 pozitivnim difuznim limfomom velikih B-ćelija mlađih od 6 mjeseci (pogledajte odjeljak 5.1).

Tabela 1 Doziranje lijeka Ruxience za liječenje ne-Hodgkinovog limfoma kod pedijatrijskih pacijenata

Ciklus	Dan liječenja	Detalji vezani uz primjenu
Predfaza (COP)	Ruxience se ne primjenjuje	-
1. ciklus uvodne terapije (COPDAM1)	-2. dan (odgovara 6. danu predfaze) 1. infuzija lijeka Ruxience	Tokom 1. ciklusa uvodne terapije prednizon se daje kao dio ciklusa hemoterapije i treba ga primijeniti prije lijeka Ruxience.
	1. dan 2. infuzija lijeka Ruxience	Ruxience se daje 48 sati nakon prve infuzije lijeka Ruxience.
2. ciklus uvodne terapije (COPDAM2)	-2. dan 3. infuzija lijeka Ruxience	U 2. ciklusu uvodne terapije prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka Ruxience.
	1. dan 4. infuzija lijeka Ruxience	Ruxience se daje 48 sati nakon treće infuzije lijeka Ruxience.

1. ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 5. infuzija lijeka Ruxience	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka Ruxience.
2. ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 6. infuzija lijeka Ruxience	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka Ruxience.
1. ciklus terapije održavanja (M1)	Od. 25. do 28. dana 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE) Ruxience se ne primjenjuje	Počinje kad se broj čelija u perifernoj krvi oporavi nakon 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE), uz $ABN > 1,0 \times 10^9/l$ i broj trombocita $> 100 \times 10^9/l$
2. ciklus terapije održavanja (M2)	28. dan 1. ciklusa terapije održavanja (M1) Ruxience se ne primjenjuje	-
ABN = apsolutni broj neutrofila; COP = ciklofosamid, vinkristin, prednizon; COPDAM = ciklofosamid, vinkristin, prednizolon, doksorubicin, metotreksat; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotreksat; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), Vepesid (VP16)		

Tabela 2 Plan liječenja za ne-Hodgkinov limfom kod pedijatrijskih pacijenata: hemoterapija koja se primjenjuje istovremeno s lijekom Ruxience

Plan liječenja	Stadij bolesti	Detalji vezani uz primjenu
Grupa B	Bolest stadija III i visok nivo LDH (> 2 x iznad normale), bolest stadija IV koja ne zahvata CNS	Predfaza nakon koje slijede 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: BAL koji ne zahvata CNS te bolest stadija IV i BAL koji zahvataju CNS, ali ne i cerebrospinalnu tečnost	Predfaza nakon koje slijedi 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: BAL koji zahvata cerebrospinalnu tečnost, bolest stadija IV koja zahvata cerebrospinalnu tečnost	
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		
BAL = Burkittova leukemija (akutna leukemija zrelih B-ćelija); CNS = centralni nervni sistem; LDH = laktat dehidrogenaza		

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

Podsticanje remisije

Preporučena doza lijeka Ruxience za podsticanje remisije kod pedijatrijskih pacijenata s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om iznosi 375 mg/m^2 tjelesne površine, primijenjeno intravenskom infuzijom jednom sedmično tokom 4 sedmice.

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

Ruxience 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 pedijatrijske vakcine protiv čestih dječjih bolesti koje se mogu spriječiti vakcinacijom (npr. ospica, zaušnjaka, rubele i dječje paralize) (pogledajte odjeljak 5.1).

Starije osobe

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

Način primjene

Sve indikacije

Pripremljenu otopinu lijeka Ruxience 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 (pogledajte odjeljak 4.4). Pacijentima kod kojih se pojave znaci 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 rendgensko 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 iste teške nuspojave pojave i drugi put, treba ozbiljno razmotriti prekid liječenja ovisno o pojedinačnom slučaju.

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

Ne-Hodgkinov limfom, hronična limfocitna leukemija, reumatoidni artritis, obični pemfigus kod odraslih pacijenata te granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata

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

Sljedeće doze lijeka Ruxience 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.

Ne-Hodgkinov limfom - pedijatrijski pacijenti

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 Ruxience 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.

Reumatoidni artritis

Alternativni raspored primjene daljnjih infuzija većom brzinom

Ako pacijenti nisu razvili tešku reakciju na infuziju tokom prve ili neke od sljedećih infuzija doze od 1000 mg lijeka Ruxience 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 raspored se može primijeniti i u daljnjim infuzijama.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivne, teške infekcije (pogledati odjeljak 4.4).

Teško imunokompromitovani pacijenti.

Teško zatajenje srca (New York Heart Association stepen IV) ili teška nekontrolisana srčana bolest za upotrebu samo kod reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangitisom, mikroskopskog poliangitisa i običnog pemfigusa (pogledajte odjeljak 4.4 za informacije o drugim kardiovaskularnim bolestima).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

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

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Svim pacijentima s reumatoidnim artritisom, GPA-om, MPA-om ili običnim pemfigusom koji se liječe lijekom Ruxience 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).

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom nakon primjene rituksimaba za liječenje reumatoidnog artritisa i autoimunih bolesti [uključujući sistemski lupus eritematosus (SLE) i vaskulitis] te tokom upotrebe rituksimaba nakon puštanja lijeka u promet kod NHL i CLL (gdje je većina pacijenata primala rituksimab u kombinaciji s hemoterapijom ili u okviru transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija). 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 se utvrdilo ukazuju li simptomi na neurološki poremećaj, i ako je tako, upućuju li možda na PML. Ako je klinički indikovano, potrebno je razmotriti konsultaciju s neurologom.

Ako postoji sumnja, potrebno je razmotriti provođenje daljnjih pretraga, uključujući MR snimanje, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, ispitivanje cerebrospinalnog likvora na DNA JC virusa i ponavljanje neuroloških pretraga.

Ljekar treba posvetiti posebnu pažnju simptomima koji ukazuju na PML, a koje pacijent ne mora uočiti (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 kod pacijenata razvije PML, primjena lijeka Ruxience mora se trajno obustaviti. Uočena je stabilizacija ili poboljšanje ishoda nakon ponovnog uspostavljanja funkcije imunološkog sistema kod imunokompromitovanih pacijenata s PML-om. Ostaje nepoznato mogu li rano otkrivanje PML-a i prekid liječenja rituksimabom dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Srčani poremećaji

Angina pektoris, srčane aritmije kao što su undulacija i fibrilacija atrijske, srčana insuficijencija i/ili infarkt miokarda zabilježeni su kod pacijenata liječenih rituksimabom. Stoga, pacijente s anamnezom srčanih bolesti i/ili kardiotoksične hemoterapije treba pažljivo pratiti (vidjeti reakcije povezane s infuzijom, u nastavku).

Infekcije

Na osnovu mehanizma djelovanja rituksimaba i saznanja da B ćelije igraju važnu ulogu u održavanju normalnog imunološkog odgovora, pacijenti imaju povećan rizik od infekcija nakon terapije rituksimabom (vidjeti odjeljak 5.1). Ozbiljne infekcije, uključujući i smrtne ishode, mogu se javiti tokom terapije rituksimabom (vidjeti odjeljak 4.8). Ruxience se ne smije primjenjivati kod pacijenata s aktivnom, teškom infekcijom (npr. tuberkuloza, sepsa i oportunističke infekcije, vidjeti odjeljak 4.3) ili kod teško imunokompromitovanih pacijenata (npr. kada su nivoi CD4 ili CD8 vrlo niski). Ljekari trebaju biti oprezni prilikom razmatranja upotrebe rituksimaba kod pacijenata koji u anamnezi imaju ponavljajuće ili hronične infekcije ili s osnovnim stanjima zbog kojih su pacijenti dodatno skloni ozbiljnim infekcijama, npr. hipogamaglobulinemiji (vidjeti odjeljak 4.8). Preporučuje se da se nivoi imunoglobulina odrede prije početka liječenja lijekom Ruxience.

Pacijenti koji prijave znakove i simptome infekcije nakon terapije lijekom Ruxience trebaju se odmah procijeniti i odgovarajuće liječiti. Prije davanja narednog ciklusa terapije lijekom Ruxience, pacijente treba ponovo procijeniti zbog mogućeg rizika od infekcija.

Za informacije o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) pogledajte odjeljak o PML iznad.

Prijavljeni su slučajevi enterovirusnog meningoencefalitisa, uključujući smrtne ishode, nakon upotrebe rituksimaba.

Infekcije hepatitisom B

Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući one sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su primali rituksimab. Većina tih pacijenata također je bila izložena citotoksičnoj hemoterapiji. Ograničene informacije iz jedne studije kod pacijenata s relapsnom/refraktornom hroničnom limfocitnom leukemijom (CLL) navode na zaključak da liječenje rituksimabom može također pogoršati ishod primarnih infekcija hepatitisom B.

Skrining na virus hepatitisa B (HBV) treba se obaviti kod svih pacijenata prije početka terapije lijekom Ruxience. Najmanje što ovaj skrining treba da obuhvati jeste određivanje HBsAg i HbcAb statusa. Po potrebi, u skladu sa lokalnim smjernicama, mogu se dopuniti i drugim odgovarajućim markerima. Pacijenti sa aktivnom bolešću hepatitisa B ne smiju se liječiti lijekom Ruxience. Pacijenti s pozitivnom serologijom na hepatitis B (bilo HBsAg ili HbcAb) trebaju se konsultovati sa stručnjacima za bolesti jetre prije početka liječenja i trebaju se pratiti i liječiti u skladu s lokalnim medicinskim standardima kako bi se spriječila reaktivacija hepatitisa B.

Lažno negativni serološki testovi na infekcije

Zbog rizika od lažno negativnih seroloških testova na infekcije, trebaju se razmotriti alternativni dijagnostički alati u slučaju pacijenata sa simptomima koji ukazuju na rijetke infektivne bolesti, npr. virus Zapadnog Nila i neuroboreliozu.

Reakcije na koži

Prijavljene su teške reakcije na koži kao što su toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonov sindrom, neke sa smrtnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.8). Liječenje treba trajno prekinuti u slučaju takvog događaja, sa sumnjom na povezanost sa rituksimabom.

Ne-Hodgkinov limfom i hronična limfocitna leukemija

Reakcije povezane s infuzijom

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

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

Pri primjeni rituksimaba u formulaciji za intravensku primjenu nakon njenog 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 rituksimaba. Kod tih reakcija su bili karakteristični plućni događaji, a u nekim slučajevima su uključivale brzu lizu tumora te obilježja sindroma lize tumora, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (pogledajte odjeljak 4.8).

Teški oblik sindroma otpuštanja citokina karakteriše teška dispneja, često popraćena bronhospazmom i hipoksijom, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, urtikariju i angioedem. Taj sindrom može biti povezan s nekim karakteristikama sindroma lize tumora, npr. 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 rendgenskom snimku grudnog koša. Taj sindrom se 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 (pogledajte odjeljak 4.2) i primijeniti agresivno simptomatsko liječenje. Budući da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti pogoršanje, takvi pacijenti se 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 rezultiralo ponavljanjem teškog oblika sindroma otpuštanja citokina.

Pacijente s velikom zahvaćenošću tumorom ili visokim brojem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulišućih zloćudnih ćelija, kao što su pacijenti s HLL-om, kod kojih može postojati povećan rizik od posebno teškog sindroma otpuštanja citokina, potrebno je liječiti uz izuzetan oprez. Te pacijente treba vrlo pažljivo nadzirati tokom cijelog 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 rituksimabom primijećene su nuspojave vezane uz primjenu infuzije (uključujući sindrom otpuštanja citokina praćen hipotenzijom i bronhospazmom kod 10% pacijenata) (pogledajte odjeljak 4.8). Ti simptomi se obično povlače nakon prekida infuzije rituksimaba i primjene antipiretika, antihistaminika te ponekad kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te po potrebi glukokortikoida. Informacije o teškim reakcijama pogledajte u prethodnom odjeljku 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 javljaju nekoliko minuta nakon početka infuzije. Lijekovi za liječenje reakcija preosjetljivosti, kao što su epinefrin (adrenalin), antihistaminici i glukokortikoidi, moraju biti dostupni za brzu primjenu u slučaju alergijske reakcije tokom primjene rituksimaba. Klinička slika anafilaksije može biti slična kliničkoj slici sindroma otpuštanja citokina (opisanom u prethodnom dijelu). Reakcije koje se pripisuju preosjetljivosti prijavljene su rjeđe od onih vezanih uz otpuštanje citokina.

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

Budući da tokom primjene rituksimaba može doći do hipotenzije, potrebno je razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivnih lijekova 12 sati prije davanja infuzije lijeka Ruxience.

Hematološke toksičnosti

Iako rituksimab primijenjen u monoterapiji nema mijelosupresivan učinak, potreban je oprez kad se razmatra liječenje pacijenta s brojem neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $< 75 \times 10^9/l$ zato što je kliničko iskustvo u liječenju takvih pacijenata ograničeno. Rituksimab je primijenjen kod 21 pacijenta s autolognom transplantacijom koštane srži i drugim rizičnim grupama pacijenata s pretpostavljenom smanjenom funkcijom koštane srži, bez izazivanja mijelotoksičnosti.

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

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim vakcinama nakon liječenja rituksimabom nije ispitivana kod pacijenata s NHL-om i HLL-om pa se vakcinisanje živim virusnim vakcinama ne preporučuje. Pacijenti liječeni lijekom Ruxience mogu primiti nežive vakcine; međutim, stope odgovora na neživu vakcinu mogu biti smanjene. U nerandomiziranom ispitivanju, odrasli pacijenti u relapsu NHL-a niskog stepena malignosti koji su primali monoterapiju rituksimabom su u poređenju sa zdravim neliječnim kontrolnim ispitanicima imali nižu stopu odgovora na vakcinisanje 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). Imajući na umu 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 rituksimabom.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su samo ograničeni podaci za pacijente mlađe od 3 godine. Dodatne informacije potražite u odjeljku 5.1.

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA) i obični pemfigus

Pacijenti s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni metotreksatom (MTX)

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

Reakcije povezane s infuzijom

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

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom kod pacijenata s reumatoidnim artritisom. Kod reumatoidnog artritisa većina infuzijskih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima je bila blage do umjerene težine. Najčešći simptomi bile su alergijske reakcije, kao što su glavobolja, svrab, iritacija grla, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, osip, urtikarija, hipertenzija i vrućica. Uopšteno govoreći, udio pacijenata koji su imali neku reakciju povezanu s infuzijom je bio veći nakon prve infuzije nego nakon druge infuzije u bilo kojem ciklusu liječenja. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom smanjivala se u daljnjim ciklusima (pogledajte odjeljak 4.8). Prijavljene reakcije obično su se povukle nakon smanjenja brzine infuzije ili prekida infuzije rituksimaba te primjene antipiretika, antihistaminika i povremeno kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te, po potrebi, glukokortikoida. Pacijente s postojećim srčanim tegobama i one koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima potrebno je strogo nadzirati. Primjenu lijeka Ruxience treba privremeno ili trajno prekinuti ovisno o težini infuzijske reakcije i neophodnim intervencijama. 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 Ruxience.

Nema podataka o sigurnosti primjene rituksimaba kod pacijenata s umjerenim zatajenjem srca (NYHA stupanj III) ili teškom, nekontrolisanom kardiovaskularnom bolešću. Kod pacijenata liječenih rituksimabom uočena je pojava simptoma već postojeće ishemijske bolesti srca, poput angine pectoris te fibrilacija i undulacija atrijsa. Stoga se kod pacijenata s anamnezom srčanih poremećaja i onih koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima prije liječenja lijekom Ruxience mora razmotriti rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija kao posljedice reakcije na infuziju te ih je neophodno pažljivo nadzirati tokom liječenja. Budući da tokom infuzije rituksimaba može doći do hipotenzije, potrebno je razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivnih lijekova 12 sati prije primjene infuzije lijeka Ruxience.

Reakcije povezane s infuzijom kod pacijenata s GPA-om, MPA-om i običnim pemfigusom odgovarale su onima koje su uočene kod pacijenata s reumatoidnim artritisom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (pogledajte odjeljak 4.8).

Odgođena neutropenija

Neutrofile u krvi je potrebno određivati prije svakog ciklusa lijeka Ruxience, redovno tokom najduže 6 mjeseci nakon prestanka liječenja te po pojavi znakova ili simptoma infekcije (pogledajte odjeljak 4.8).

Imunizacija

Ljekari trebaju provjeriti pacijentov status imunizacije, a pacijenti po mogućnosti trebaju primiti sve vakcine predviđene važećim smjernicama o imunizaciji prije početka terapije lijekom Ruxience. Vakcinaciju treba dovršiti najmanje 4 sedmice prije prve primjene lijeka Ruxience.

Sigurnost imunizacije živim virusnim vakcinama nakon terapije rituksimabom nije ispitivana. Zbog toga se ne preporučuje vakcinisanje živim virusnim vakcinama za vrijeme primjene lijeka Ruxience odnosno dok je prisutna deplecija B-ćelija u perifernoj krvi.

Pacijenti liječeni lijekom Ruxience mogu primiti nežive vakcine; međutim, stope odgovora na neživu vakcinu mogu biti smanjene. U randomiziranom ispitivanju pacijenti s reumatoidnim artritisom koji su liječeni rituksimabom i metotreksatom imali su, u poređenju s pacijentima koji su primali samo metotreksat, uporedive stope odgovora na antigen tetanusa (39% u odnosu na 42%), a umanjene stope odgovora na pneumokoknu polisaharidnu vakcinu (43% u odnosu na 82% za najmanje dva serotipa pneumokoknih antitijela) i KLH neoantigen (47% u odnosu na 93%), koji su primijenjeni 6 mjeseci nakon rituksimaba. Ako je potrebno vakcinisanje neživom vakcinom tokom primjene rituksimaba, ono se mora dovršiti najmanje 4 sedmice prije početka sljedećeg ciklusa rituksimaba.

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

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

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

Nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja da bi se u potpunosti mogla procijeniti sigurnost sekvencijske primjene drugih DMARD-a (uključujući TNF-inhibitore i ostale biološke lijekove) nakon rituksimaba (pogledajte odjeljak 4.5). Dostupni podaci pokazuju da je stopa klinički značajnih infekcija nepromijenjena kada se ti lijekovi primjenjuju kod pacijenata koji su prethodno liječeni rituksimabom. Ipak, pacijente je potrebno pažljivo nadzirati kako bi se uočili znakovi infekcije ako se nakon terapije rituksimabom koriste biološki lijekovi i/ili DMARD-i.

Zloćudne bolesti

Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Međutim, dostupni podaci ne ukazuju na povećan rizik od zloćudnih bolesti kod primjene rituksimaba u indikacijama za liječenje autoimunih bolesti, osim rizika od zloćudne bolesti već povezanog s postojećim autoimunim oboljenjem.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi pa se može reći da je u suštini „bez natrijuma“.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

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

Kod pacijenata s HLL-om čini se da istovremena primjena rituksimaba nije uticala na farmakokinetiku fludarabina niti ciklofosfamida. Pored toga, nije uočeno da fludarabin i ciklofosfamid utiču na farmakokinetiku rituksimaba.

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

Kod pacijenata s titrima ljudskog antimišjeg antitijela (HAMA) ili antitijela na lijek (ADA) mogu nastupiti alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti prilikom primjene drugih dijagnostičkih ili terapijskih monoklonskih antitijela.

Nakon primjene rituksimaba 283 pacijenta s reumatoidnim artritisom nastavila su terapiju nekim biološkim DMARD-om. Stopa klinički značajnih infekcija kod tih pacijenata za vrijeme primjene rituksimaba iznosila je 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-ćelija, žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tokom i 12 mjeseci nakon terapije lijekom Ruxience.

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze barijeru posteljice.

Nivoi B-ćelija kod ljudske novorođenčadi nakon izloženosti majke rituksimabu nisu ispitivani u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje odgovarajući i dobro kontrolisani podaci iz ispitivanja kod trudnica, ali kod neke dojenčadi čije su majke tokom trudnoće bile izložene rituksimabu prijavljene su prolazna deplecija B-ćelija i limfocitopenija. Slični učinci su primijećeni i u istraživanjima na životinjama (pogledajte odjeljak 5.3). Zbog tih razloga Ruxience se ne smije primjenjivati kod trudnica, osim ako je moguća korist od liječenja veća od potencijalnog rizika.

Dojenje

Ograničeni podaci o izlučivanju rituksimaba u majčino mlijeko ukazuju na vrlo niske koncentracije rituksimaba u mlijeku (relativna doza kod dojenčeta manja je od 0,4 %). U malobrojnim slučajevima praćenja dojene djece opisan je normalan rast i razvoj do 2 godine. Međutim, budući da su ti podaci ograničeni, a dugoročni ishodi za dojenčad i dalje nepoznati, dojenje se ne preporučuje tokom liječenja rituksimabom, a u optimalnom slučaju ni idućih 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom.

Plodnost

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju rituksimaba na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama, iako farmakološka aktivnost i dosad prijavljene nuspojave ukazuju na to da rituksimab ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Iskustva s primjenom u slučajevima ne-Hodgkinovog limfoma i hronične limfocitne leukemije kod odraslih

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil rituksimaba u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma i HLL-a zasniva se na podacima o pacijentima koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Ti pacijenti su liječeni rituksimabom u monoterapiji (početno liječenje ili terapija održavanja nakon početnog liječenja) ili u kombinaciji s hemoterapijom.

Najčešće uočene nuspojave kod pacijenata liječenih rituksimabom 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 rituksimaba 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 prijavljene ili uočene teške nuspojave su bile:

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

Druge prijavljene teške nuspojave uključuju reaktivaciju hepatitisa B i PML (pogledajte odjeljak 4.4).

Tabelarni prikaz nuspojava

Sažeti prikaz učestalosti nuspojava prijavljenih prilikom primjene rituksimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s hemoterapijom dat je u Tabeli 3. Kategorije učestalosti definisane su kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su navedene padajućim redoslijedom po težini.

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

Tabela 3 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet kod pacijenata s NHL-om i HLL-om koji su rituksimab primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji s hemoterapijom

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije, virusne infekcije, *bronhitis	sepsa, *upala pluća, *febrilna infekcija, *herpes zoster, *infekcija disajnog sistema, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, *akutni bronhitis, *sinusitis, hepatitis B ¹		teške virusne infekcije ² , Pneumocystis jirovecii	PML	enterovirusni meningoencefal itis ^{2 i 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	odgođena neutropenija ⁴
Poremećaji imunološkog sistema	reakcije povezane s infuzijom ⁵ , angioedem	preosjetljivost		anafilaksija	sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina ⁵ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana s infuzijom ⁵
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećani nivo LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski poremećaji			depresija, nervoza			
Poremećaji nervnog sistema		parestezija, 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, konjunktivitis			težak gubitak vida ⁶	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u ušima				gubitak sluha ⁶

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Srčani poremećaji		*infarkt miokarda ^{5 i 7} , aritmija, *fibrilacija atrija, tahikardija, *srčani poremećaj	*zatajenje lijeve komore, *supraventrik ularna tahikardija, +ventrikularna tahikardija, *angina, *ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji ^{5 i 7}	zatajenje srca ^{5 i 7}	
Vaskularni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklasti čni vaskulitis	
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsta		bronhospazam ⁵ , bolest disajnog sistema, bol u prsima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća ⁸	zatajenje disajnog sistema ⁵	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sistema	mučnina	povraćanje, proljevi, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestin alna perforacija ⁸	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrab, osip, *alopecija	urtikarija, znojenje, noćno znojenje, *poremećaj kože			teške bulozne kožne reakcije, Stevens-John sonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁸	
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva		hipertonija, mijalgija, artralgijska, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					zatajenje bubrega ⁵	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, crvenilo uz osjećaj vrućine, opća slabost, sindrom prehlade, *umor, *drhtavica, *zatajenje više organa ⁵	bol na mjestu infuzije			
Pretrage	smanjene nivoe IgG-a					

Za svaku nuspojavu izračun učestalosti se zasniva na reakcijama svih stepena težine (od blagih do teških), osim za nuspojave označene znakom „+“, za koje se izračun učestalosti zasniva samo na teškim reakcijama (stepen ≥ 3 prema opštim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak SAD (engl. *National Cancer Institute*). Prijavljena je samo najveća učestalost uočena tokom ispitivanja.

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

² Pogledajte i dio o infekcijama u nastavku.

³ Uočeno tokom nadzora nakon stavljanja na tržište.

⁴ Pogledajte i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku.

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

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

**Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.**

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
⁷ Uočeni najčešće kod pacijenata s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotoksičnom hemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom. ⁸ Obuhvata slučajeve sa smrtnim ishodom.						

Sljedeće nuspojave su prijavljene tokom kliničkih ispitivanja, ali njihova je incidencija bila slična ili manja u grupama koje su primale rituksimab u odnosu na kontrolne grupe: hematotoksičnost, neutropenijska infekcija, infekcija mokraćnih puteva, poremećaj osjeta, vrućica.

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 obuhvatali groznicu, zimicu i tresavicu. Ostali simptomi obuhvatali su crvenilo uz osjećaj vrućine, angioedem, bronhospazam, povraćanje, mučninu, urtikariju/osip, umor, glavobolju, iritaciju grla, rinitis, svrab, 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 obuhvatale su infarkt miokarda, fibrilaciju atriya, plućni edem i akutnu reverzibilnu trombocitopeniju. 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. Incidencija pojave simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjila u narednim infuzijama te je do osmog ciklusa terapije koja je sadržavala rituksimab iznosila < 1%.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Rituksimab uzrokuje depleciju B-ćelija kod otprilike 70-80% pacijenata, ali se povezuje sa smanjenim nivoom serumskih imunoglobulina samo kod malog broja pacijenata.

Lokalizovane infekcije kandidom te herpes zoster u randomiziranim ispitivanjima su prijavljeni s većom incidencijom u grupama koje su primale rituksimab. Teške infekcije prijavljene su kod otprilike 4% pacijenata liječenih monoterapijom rituksimaba. Tokom terapije održavanja rituksimabom u trajanju do 2 godine uočena 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. Pored toga, tokom liječenja rituksimabom prijavljene su druge teške virusne infekcije, bilo da se radi o novim, reaktivaciji ili pogoršanju postojećih infekcija, od kojih su neke imale smrtni ishod. Većina pacijenata primala je rituksimab u kombinaciji s hemoterapijom ili u postupku transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija. Primjeri takvih teških virusnih infekcija su infekcije izazvane herpes virusima (citomegalovirus, varicela zoster virus i herpes simpleks virus), JC virusom (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)), enterovirus (meningoencefalitis) te virusom hepatitisa C (vidjeti odjeljak 4.4). Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih kod pacijenata koji su primali rituksimabu kombinaciji s citotoksičnom hemoterapijom. Kod pacijenata s relapsirajućim/refraktornim HLL-om incidencija 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 Kaposijevog sarkoma uočena je kod pacijenata izloženih rituksimabu koji su imali Kaposijev sarkom prije početka liječenja. Ti slučajevi su se pojavili kod liječenja u neodobrenim indikacijama, a većina pacijenata je bila HIV pozitivna.

Hematološke nuspojave

U kliničkim ispitivanjima primjene rituksimaba 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 rituksimabom u trajanju do najviše dvije godine leukopenija (5% u odnosu na 2%, stepen 3/4) i neutropenija (10% u odnosu na 4%, stepen 3/4) su prijavljene učestalije nego u opservacijskoj grupi. Incidencija trombocitopenije bila je niska (< 1%, stepen 3/4) i nije se razlikovala između dviju grupa.

Za vrijeme liječenja u ispitivanjima rituksimaba u kombinaciji s hemoterapijom obično su s većom učestalošću u poređenju s primjenom samo hemoterapije prijavljene: leukopenija stepena 3/4 (R-CHOP 88% u odnosu na CHOP 79%, R-FC 23% u odnosu na FC 12%), neutropenija (R-CVP 24% u odnosu na CVP 14%; R-CHOP 97% u odnosu na CHOP 88%, R-FC 30% u odnosu na FC 19% u prethodno neliječenom HLL-u) i pancitopenija (R-FC 3% u odnosu na FC 1% u prethodno neliječenom HLL-u). Međutim, veća incidencija neutropenije kod pacijenata liječenih rituksimabom i hemoterapijom nije bila povezana s većom incidencijom infekcija i infestacija u poređenju s pacijentima liječenim samo hemoterapijom. Ispitivanjima prethodno neliječenog i relapsirajućeg/refraktornog HLL-a utvrdilo se da je kod najviše 25% pacijenata koji su primali R-FC neutropenija bila produžena (definirano kao broj neutrofila koji je ostao niži od $1 \times 10^9/l$ između 24. i 42. dana od posljednje doze) ili se pojavila kasnije (definirano kao broj neutrofila niži od $1 \times 10^9/l$ nakon više od 42 dana od posljednje doze kod pacijenata koji ranije nisu imali produženu neutropeniju ili kod onih koji su se oporavili prije 42. dana) nakon liječenja rituksimabom u kombinaciji s FC-om. Nije prijavljena različita incidencija anemije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva odgođene neutropenije koja se pojavila nakon više od četiri sedmice od posljednje infuzije rituksimaba. U ispitivanju prve linije liječenja HLL-a, pacijenti u stadiju C bolesti prema Binetovoj klasifikaciji koji su primali R-FC imali su više nuspojava 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 rituksimaba 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.

Kardiovaskularne nuspojave

Kardiovaskularne reakcije tokom kliničkih ispitivanja monoterapije rituksimabom 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 pectoris za vrijeme infuzije. Tokom terapije održavanja incidencija srčanih poremećaja stepena 3/4 bila je slična kod pacijenata liječenih rituksimabom i onih u opservacijskoj grupi. Srčani događaji su prijavljeni kao teške nuspojave (uključujući fibrilaciju atrijsku, infarkt miokarda, zatajenje lijeve klijetke i ishemiju miokarda) kod 3% pacijenata liječenih rituksimabom u poređenju s < 1% pacijenata u opservacijskoj grupi. U ispitivanjima primjene rituksimaba u kombinaciji s hemoterapijom incidencija pojave srčanih aritmija stepena 3 i 4, uglavnom supraventrikularnih aritmija kao što su tahikardija i undulacija/fibrilacija atrijska, 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 te aritmije su se pojavile vezano uz infuziju rituksimaba ili su bile povezane s predisponirajućim stanjima kao što su vrućica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeća bolest disajnog i kardiovaskularnog sistema. Nisu uočene razlike između grupa koje su primale R-CHOP odnosno CHOP s obzirom na incidenciju drugih srčanih poremećaja stepena 3 i 4, uključujući zatajenje srca, bolesti miokarda i manifestacije koronarne arterijske bolesti. U HLL-u je ukupna incidencija srčanih poremećaja stepena 3 ili 4 bila niska i u ispitivanju prve linije liječenja (4% R-FC, 3% FC) i u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (4% R-FC, 4% FC).

Respiratorni sistem

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

Neurološki poremećaji

Tokom 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 incidencija 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 (PRES) odnosno sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Znakovi i simptomi su obuhvatali smetnje vida, glavobolju, epileptičke napade i promijenjeno mentalno stanje, uz pridruženu hipertenziju ili bez nje. Dijagnozu PRES/RPLS je potrebno potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za PRES/RPLS, uključujući osnovnu bolest pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemoterapiju.

Poremećaji probavnog sistema

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

Nivoi IgG-a

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

Zabilježen je mali broj spontanah i u literaturi opisanih slučajeva hipogamaglobulinemije kod pedijatrijskih pacijenata liječenih rituksimabom, od kojih su neki bili teški i zahtijevali dugotrajnu supstitucijsku terapiju imunoglobulinima. Nisu poznate posljedice dugotrajne deplecije B-ćelija kod pedijatrijskih pacijenata.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Podgrupe pacijenata - monoterapija rituksimabom

Starije osobe (65 godina i stariji):

Incidencija nuspojava svih stepeni i nuspojava stepena 3/4 bila je slična kod starijih i mlađih pacijenata (manje od 65 godina).

Prošireni tumori

Kod pacijenata s proširenim tumorima incidencija nuspojava stepena 3/4 bila je veća nego kod pacijenata bez proširenih tumora (25,6% u odnosu na 15,4%). Incidencija nuspojava bilo kojeg stepena bila je slična u tim dvjema grupama.

Ponovno liječenje

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

Podgrupe pacijenata - liječenje rituksimabom u kombinaciji

Starije osobe (65 godina i stariji)

Incidencija hematoloških i limfatičkih nuspojava stepena 3/4 bila je veća kod starijih pacijenata u poređenju s mlađim pacijentima (manje od 65 godina) s prethodno neliječenim ili relapsirajućim/refraktornim HLL-om.

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

Sažetak sigurnosnog profila

Provedeno je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje hemoterapije LMB (Lymphome Malin B) u kombinaciji s rituksimabom ili bez njega kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/BAL-om/BLL-om.

Ukupno 309 pedijatrijskih pacijenata je primilo rituksimab i bilo uključeno u populaciju za analizu sigurnosti. Pedijatrijski pacijenti randomizirani u grupu koja je primala hemoterapiju LMB u kombinaciji s rituksimabom ili oni uključeni u dio ispitivanja sa samo jednom grupom primali su rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 tjelesne površine te su primili ukupno šest i.v. infuzija rituksimaba (po dvije tokom svakog od dvaju ciklusa uvodne terapije i po jednu tokom svakog od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB).

Sigurnosni profil rituksimaba kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/BAL-om/BLL-om u načelu je s obzirom na vrstu, prirodu i težinu nuspojava odgovarao poznatom sigurnosnom profilu

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

uočenom kod odraslih pacijenata s NHL-om i HLL-om.

Dodavanje rituksimaba hemoterapiji dovelo je do povećanog rizika od nekih događaja, uključujući infekcije (uključujući sepsu), u odnosu na liječenje samo hemoterapijom.

Iskustva s primjenom u slučaju reumatoidnog artritisa

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil rituksimaba u slučaju reumatoidnog artritisa zasniva se na podacima o pacijentima iz kliničkih ispitivanja i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet.

Sažetak sigurnosnog profila rituksimaba kod pacijenata sa srednje teškim ili teškim reumatoidnim artritisom (RA) dat je u nastavku. U kliničkim ispitivanjima više od 3100 pacijenata je 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 nuspojava koji je bio vidljiv u kliničkim ispitivanjima rituksimaba (pogledajte odjeljak 4.4).

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

Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u Tabeli 4. Kategorije učestalosti definisane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su navedene padajućim redoslijedom po težini.

Nuspojave identifikovane samo tokom postmarketinškog nadzora, za koje se učestalost nije mogla procijeniti, navedene su pod „nepoznato”, vidjeti fusnote.

Najčešće nuspojave koje se smatraju posljedicom primjene rituksimaba bile su reakcije povezane s infuzijom. Ukupna incidencija reakcija povezanih s infuzijom u kliničkim ispitivanjima bila je 23% nakon prve infuzije te se smanjivala s narednim infuzijama. Teške reakcije povezane s infuzijom bile su manje česte (0,5% pacijenata) i pretežno su uočene tokom početnog ciklusa. Uz nuspojave rituksimaba zabilježene u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (pogledajte odjeljak 4.4) i reakcija nalik na serumsku bolest.

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

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih disajnih puteva, infekcije mokraćnih puteva	bronhitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B	ozbiljne virusne infekcije ^{1, 2} enterovirusni meningoencefalitis ²
Poremećaji krvi i limfnog sistema		neutropenija ³		odgođena neutropenija ⁴	reakcija nalik serumskoj bolesti	

MedDRA klasifikacij a organskih sistema	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološk og sistema	reakcije povezane s infuzijom (hipertenzija, mučnina, osip, vrućica, svrab, urtikarija, iritacija grla, navale vrućine, hipotenzija, rinitis, tresavica, tahikardija, umor, bol u ustima i ždrijelu, periferni edem, eritem)		reakcije povezane s infuzijom (generalizova ni edem, bronhospaza m, piskanje, edem larinksa, angioneurotsk i edem, opšti svrbež, anafilaksija, anafilaktoidna reakcija)			
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene						
Poremećaji metaboliz ma i ishrane		hiperholester olemija				
Psijhiatrijs ki poremećaji		depresija, tjeskoba				
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	parestezija, migrena, omaglica, išijas				
Srčani poremećaji				angina pektoris, fibrilacija atrija, zatajenje srca, infarkt miokarda	undulacija atrija	
Poremećaji probavno g sistema		dispepsija, proljev, gastroezofag ealni refluks, ulceracija usta, bol u gornjem abdomenu				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija			toksična epidermal na nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-J ohnsonov sindrom ⁷	

MedDRA klasifikacij a organskih sistema	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija/bol u kostima i mišićima, osteoartritis, burzitis				
Pretrage	sniženi nivoi IgM-a ⁶	sniženi nivoi IgG-a ⁶				
¹ Vidi također odjeljak „Infekcije“ u nastavku. ² Uočeno tokom nadzora nakon stavljanja lijeka na tržište. ³ Kategorija učestalosti dodijeljena na osnovu laboratorijskih vrijednosti prikupljenih tokom rutinskih laboratorijskih kontrola u kliničkim ispitivanjima. ⁴ Kategorija učestalosti dodijeljena na osnovu podataka nakon stavljanja lijeka u promet. ⁵ Reakcije koje se javljaju tokom ili u roku od 24 sata od infuzije. Pogledajte i odjeljak o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti kao posljedica preosjetljivosti i/ili mehanizma djelovanja. ⁶ Uključuje opservacije zabilježene tokom rutinskih laboratorijskih kontrola. ⁷ Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom.						

Višestruki ciklusi liječenja

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

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Najčešće nuspojave nakon primitka rituksimaba u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije povezane s infuzijom (vidjeti Tabelu 4). Od 3189 pacijenata liječenih rituksimabom, njih 1135 (36%) je imalo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom, a 733/3189 (23%) pacijenata imalo je reakciju povezanu s infuzijom nakon prve infuzije pri prvom izlaganju rituksimabu. Incidencija pojave reakcija povezanih s infuzijom smanjuje se u svim narednim infuzijama. Manje od 1% (17/3189) pacijenata u kliničkim ispitivanjima imalo je tešku reakciju povezanu s infuzijom. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene reakcije povezane s infuzijom 4. stepena prema opštim kriterijima toksičnosti (CTC) kao ni smrtni slučajevi povezani s infuzijom. Udio događaja 3. stepena prema CTC kriterijima i reakcija povezanih s infuzijom koje su dovele do prekida liječenja smanjivao se nakon svakog ciklusa i takvi su događaji bili su rijetki od 3. ciklusa nadalje. Prethodnom intravenskom primjenom glukokortikoida značajno je smanjena incidencija i težina reakcija povezanih s infuzijom (pogledajte odjeljke 4.2 i 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom.

U ispitivanju osmišljenom da ocijeni sigurnost primjene brže infuzije rituksimaba kod pacijenata s reumatoidnim artritisom, pacijenti s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom koji nisu imali tešku reakciju povezanu s infuzijom tokom ili unutar 24 sata od prve ispitivane infuzije smjeli su primiti 2-satnu intravensku infuziju rituksimaba. U ispitivanje nisu mogli biti uključeni pacijenti koji su u anamnezi imali tešku infuzijsku reakciju na neki biološki lijek za reumatoidni artritis. Incidencija, vrste i težina reakcija povezanih s infuzijom bile su u skladu s onima koje su primijećene u ranijim ispitivanjima. Nisu uočene teške reakcije povezane s infuzijom.

Infekcije

Ukupna stopa infekcija prijavljena u kliničkim ispitivanjima iznosila je približno 94 na 100 pacijent-godina kod pacijenata koji su primali rituksimab. Infekcije su većinom bile blage do umjerene i uglavnom infekcije gornjih disajnih i mokraćnih puteva. Incidencija infekcija koje su bile teške ili zahtijevale i.v. primjenu antibiotika iznosila je otprilike 4 na 100 pacijent-godina. Stopa teških infekcija nije se značajno povećala nakon višestrukih ciklusa rituksimaba. Tokom kliničkih ispitivanja prijavljene su infekcije donjih disajnih puteva (uključujući upalu pluća), a incidencija im je bila slična u grupama koje su primale rituksimab i u kontrolnim grupama.

U postmarketinškom periodu prijavljene su ozbiljne virusne infekcije kod pacijenata sa RA liječenih rituksimabom.

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

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

Kardiovaskularne nuspojave

Teške srčane nuspojave prijavljene su po stopi od 1,3 na 100 pacijent-godina kod pacijenata liječenih rituksimabom u poređenju s 1,3 na 100 pacijent-godina kod pacijenata koji su primali placebo. Udio pacijenata koji su doživjeli srčane nuspojave (sve ili samo teške) nije se povećao tokom višestrukih ciklusa.

Neurološki događaji

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) odnosno sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Znakovi i simptomi su obuhvatali smetnje vida, glavobolju, epileptičke napade i promijenjeno mentalno stanje, uz pridruženu hipertenziju ili bez nje. Dijagnozu PRES/RPLS je potrebno potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za PRES/RPLS, uključujući osnovnu bolest pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemoterapiju.

Neutropenija

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

U placebo kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod 0,94% (13/1382) pacijenata liječenih rituksimabom 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 rijetko su prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonov sindrom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Kod pacijenata s reumatoidnim artritisom liječenih rituksimabom 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 teških infekcija (pogledajte odjeljak 4.4).

Zabilježen je mali broj spontanih i u literaturi opisanih slučajeva hipogamaglobulinemije kod pedijatrijskih pacijenata liječenih rituksimabom, od kojih su neki bili teški i zahtijevali dugotrajnu supstitucijsku terapiju imunoglobulinima. Nisu poznate posljedice dugotrajne deplecije B-ćelija kod pedijatrijskih pacijenata.

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

Ukupni sigurnosni profil rituksimaba u odraslih i pedijatrijskih pacijenata s GPA/MPA zasniva se na podacima iz 3 klinička ispitivanja i iz postmarketinškog nadzora.

Podsticanje remisije kod odraslih (GPA/MPA Studija 1)

U GPA/MPA Studiji 1 99 odraslih pacijenata bilo je liječeno rituksimabom (375 mg/m², jednom sedmično tokom 4 sedmice) i glukokortikoidima za podsticanje remisije GPA i MPA (pogledajte odjeljak 5.1).

Nuspojave iz GPA/MPA Studije 1. navedene u Tabeli 5 s kategorizacijom učestalosti „često” ili „vrlo često” jesu sve nuspojave koje su se javile s incidencijom od $\geq 5\%$ u grupi koja je primala rituksimab i s većom učestalošću nego u uporednoj grupi.

Nuspojave identifikovane samo tokom postmarketinškog nadzora za koje se učestalost nije mogla procijeniti, navedene su pod „nepoznato”, vidjeti fusnote.

Tabela 5 Nuspojave koje su u 6 mjeseci nastupile kod $\geq 5\%$ odraslih pacijenata koji su primali rituksimab u 1. ispitivanju (Rituksimab n=99) kod GPA/MPA koje su se javile s većom učestalošću nego u uporednoj grupi, ili tokom postmarketinškog nadzora

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Veoma često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije		infekcija mokraćnih puteva, bronhitis, herpes zoster, nazofaringitis	ozbiljna virusna infekcija ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema		sindrom oslobađanja citokina	
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperkalemija	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica		
Poremećaji nervnog sistema	vrtočlavlje, tremor		
Vaskularni poremećaji	hipertenzija	navala crvenila	
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja	kašalj, dispneja, epistaksa	Nazalna kongestija	
Poremećaji probavnog sistema	dijareja	dispepsija, konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi mišića, artralgiya, bol u leđima	slabost mišića, bol u mišićno-koštanom sistemu, bol u ekstremitetima	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem		
Pretrage		sniženi nivoi hemoglobina	
¹ Uočeno tokom postmarketinškog nadzora. ² Vidjeti također odjeljak „Infekcije” u nastavku.			

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

U GPA/MPA Studiji 2 ukupno je 57 odraslih pacijenata s teškim aktivnim GPA-om i MPA-om primalo rituksimab za održavanje remisije (pogledajte odjeljak 5.1).

Tabela 6 Nuspojave koje su nastupile kod $\geq 5\%$ odraslih pacijenata koji su primali rituksimab u Studiji 2. (Rituksimab n=57) kod GPA/MPA koje su se javile s većom učestalošću nego u uporednoj grupi, ili tokom postmarketinškog nadzora

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Veoma često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bronhitis	rinitis	ozbiljna virusna infekcija ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja		dispneja	

Poremećaji probavnog sistema		dijareja	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, bolest slična gripi, periferni edem	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom ³		
¹ Uočeno tokom postmarketinškog nadzora. ² Vidjeti također odjeljak „Infekcije“ u nastavku. ³ Detalji o reakcijama povezanim s infuzijom navedeni su u odjeljku „Opis odabranih nuspojava“.			

Ukupan sigurnosni profil bio je u skladu s dobro poznatim sigurnosnim profilom rituksimaba u odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti, uključujući GPA/MPA. Ukupno 4% pacijenata u grupi liječenoj rituksimabom je imalo štetne događaje koji su doveli do prekida liječenja. Većina štetnih događaja u grupi pacijenata liječenih rituksimabom bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Ni kod jednog pacijenta u grupi koja je primala rituksimab nije zabilježen štetni događaj sa smrtnim ishodom.

Najčešće prijavljeni događaji koji su se smatrali nuspojavama lijeka bile su reakcije povezane s infuzijom i infekcije.

Dugoročno praćenje (GPA/MPA Studija 3.)

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

Pedijatrijska populacija

Provedeno je otvoreno, neuporedno ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih pacijenata s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om. Cjelokupni period ispitivanja sastojao se od 6-mjesečne faze podsticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 4,5 godina. Tokom faze praćenja rituksimab se primjenjivao prema odluci ispitivača (17 od 25 pacijenata primilo je dodatno liječenje rituksimabom). Pacijenti su u isto vrijeme mogli primiti i drugu imunosupresijsku terapiju (pogledajte odjeljak 5.1).

Nuspojavama su se smatrali štetni događaji čija je incidencija bila $\geq 10\%$. Oni su uključivali: infekcije (17 pacijenata [68%] u fazi podsticanja remisije; 23 pacijenta [92%] tokom cjelokupnog perioda ispitivanja), reakcije na infuziju (15 pacijenata [60%] u fazi podsticanja remisije; 17 pacijenata [68%] tokom cjelokupnog perioda ispitivanja) i mučnina (4 pacijenta [16%] u fazi poticanja remisije; 5 pacijenata [20%] tokom cjelokupnog perioda ispitivanja).

Sigurnosni profil rituksimaba tokom cjelokupnog perioda ispitivanja bio je u skladu s onim koji je prijavljen tokom faze podsticanja remisije.

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

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U GPA/MPA Studiji 1 (ispitivanje primjene lijeka za podsticanje remisije kod odraslih osoba) reakcije povezane s infuzijom definisale su se 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. Od 99 pacijenata liječenih rituksimabom, njih 12 (12%) imalo je barem jednu reakciju povezanu s infuzijom. Sve infuzijske reakcije su bile 1. ili 2. stepena prema CTC kriterijima. Najčešće infuzijske reakcije bile su sindrom otpuštanja citokina, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, iritacija grla i tremor. Rituksimab se primjenjivao u kombinaciji s intravenskim glukokortikoidima, što može smanjiti incidenciju i težinu tih događaja.

U GPA/MPA Studiji 2 (ispitivanje primjene lijeka za terapiju održavanja kod odraslih osoba) 7/57 (12%) pacijenata u grupi liječenoj rituksimabom 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, prsišta i sredoprsja 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 rituksimaba njihova učestalost smanjivala (20% kod druge infuzije, 12% kod treće infuzije te 8% kod četvrte infuzije). Najčešći simptomi reakcija na infuziju prijavljeni tokom faze podsticanja remisije bili su: glavobolja, osip, rinoreja i pireksija (8% za svaki simptom). Uočeni simptomi reakcija na infuziju bili su slični poznatim simptomima kod odraslih pacijenata s GPA-om ili MPA-om liječenih rituksimabom. Većina reakcija na infuziju je bila 1. i 2. stepena težine, a prijavljene su i dvije reakcije na infuziju 3. stepena koje nisu bile teške dok nije zabilježena nijedna reakcija na infuziju 4. ili 5. stepena. Kod jednog pacijenta je prijavljena jedna teška reakcija na infuziju 2. stepena težine (generalizirani edem koji se povukao uz liječenje) (pogledajte odjeljak 4.4).

Infekcije

U GPA/MPA Studiji 1 ukupna stopa infekcija iznosila je približno 237 na 100 pacijent-godina (95% CI (interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*): 197-285) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene i uglavnom su obuhvatale infekcije gornjih dišnih puteva, herpes zoster i infekcije mokraćnih puteva. Stopa teških infekcija iznosila je približno 25 na 100 pacijent-godina. Najčešće prijavljena teška infekcija u grupi koja je primala rituksimab bila je upala pluća, s učestalošću od 4%.

U GPA/MPA Studiji 2 infekcije su zabilježene u 30/57 (53%) pacijenata liječenih rituksimabom. 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 rituksimabom uključivale su infekcije gornjih disajnih puteva, gastroenteritis, infekcije mokraćnih puteva i herpes zoster. Incidencija teških infekcija bila je slična u obje liječene grupe (približno 12%). Najčešće prijavljena teška infekcija u grupi liječenoj rituksimabom 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 teško, a njih 90% bilo je blage do umjerene težine.

Najčešće infekcije tokom cijelog perioda 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%). Teške 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.

U postmarketinškom periodu, prijavljene su ozbiljne virusne infekcije kod pacijenata sa GPA/MPA liječenih rituksimabom.

Zloćudne bolesti

U GPA/MPA Studiji 1 incidencija zloćudnih bolesti kod pacijenata liječenih rituksimabom u kliničkom ispitivanju u indikacijama GPA i MPA iznosila je 2,00 na 100 pacijent-godina na dan završetka ispitivanja (kada je posljednji pacijent dovršio period praćenja). Na temelju standardizovanih omjera incidencije, čini se da je incidencija zloćudnih bolesti jednaka prethodno zabilježenoj incidenciji kod pacijenata s ANCA vaskulitisom.

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

Kardiovaskularne nuspojave

U GPA/MPA Studiji 1 srčani događaji prijavljeni su po stopi od 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 atrijska (3%) (pogledajte odjeljak 4.4).

Neurološki događaji

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) odnosno sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) u autoimunim stanjima.

Znakovi i simptomi su obuhvatali smetnje vida, glavobolju, epileptičke napade i promijenjeno mentalno stanje, uz pridruženu hipertenziju ili bez nje. Dijagnozu PRES/RPLS je potrebno potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za PRES/RPLS, uključujući osnovnu bolest pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemoterapiju.

Reaktivacija hepatitisa B

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

Hipogamaglobulinemija

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata s GPA-om i MPA-om liječenih rituksimabom uočena je hipogamaglobulinemija (IgA, IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti).

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

U GPA/MPA Studiji 2 ni u jednom trenutku nisu uočene 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 perioda ispitivanja 3/25 (12%) pacijenata prijavilo je hipogamaglobulinemiju, a 18 pacijenata (72%) imalo je dugotrajno (koji su se definisali kao nivoi Ig-a ispod donje granice normale tokom najmanje 4 mjeseca) niske nivoe IgG-a (među njima je 15 pacijenata imalo i dugotrajno niske nivoe IgM-a). Tri pacijenta su primila intravensku terapiju imunoglobulinima (IV-Ig). Na osnovu 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 teške infekcije kod tih pacijenata. Nisu poznate posljedice dugotrajne deplecije B-ćelija kod pedijatrijskih pacijenata.

Neutropenija

U GPA/MPA Studiji 1 kod 24% pacijenata koji su primali rituksimab (jedan ciklus) i 23% pacijenata u grupi liječenoj ciklofosamidom razvila se neutropenija 3. ili višeg stepena prema CTC kriterijima. Neutropenija nije bila povezana s uočenim porastom teških infekcija kod pacijenata liječenih rituksimabom.

U GPA/MPA Studiji 2 incidencija neutropenije bilo kojeg stepena iznosila je 0% kod pacijenata liječenih rituksimabom te 5% kod pacijenata liječenih azatioprinom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Iskustva s primjenom kod običnog pemfigusa

Ukupni sigurnosni profil rituksimaba kod običnog pemfigusa zasniva se na podacima iz 2 klinička ispitivanja i postmarketinškog nadzora.

Sažetak sigurnosnog profila u PV Studiji 1 (ML22196) i PV Studiji 2 (WA29330)

Sigurnosni profil rituksimaba u kombinaciji s kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida u liječenju kod pacijenata s običnim pemfigusom ispitivao se u randomiziranom, kontrolisanom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 među pacijentima s pemfigusom, u kojem je 38 pacijenata s običnim pemfigusom (PV) bilo randomizirano u grupu liječenu rituksimabom (PV Studija 1). Pacijenti randomizirani u grupu liječenu rituksimabom 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 (pogledajte odjeljak 5.1).

U PV Studiji 2, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, multicentrično

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

ispitivanje kontrolisano aktivnim uporednim lijekom, u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost rituksimaba u odnosu na mofetilmikofenolat (MMF) kod pacijenata s umjerenim do teškim PV-om kojim je bilo potrebno peroralno liječenje kortikosteroidima, 67 pacijenata s PV-om bilo je liječeno rituksimabom (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 ponovo primijenjena u 24. i 26. sedmici) tokom do 52 sedmice (pogledajte odjeljak 5.1).

Sigurnosni profil rituksimaba kod PV-a odgovarao je poznatom sigurnosnom profilu utvrđenom u drugim odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti.

Tabelarni prikaz nuspojava iz PV Studija 1 i 2 ili tokom postmarketinškog nadzora

Nuspojave iz PV Studija 1 i 2 s kategorizacijom učestalosti „često” ili „veoma često” navedene su u Tabeli 7. U PV Studiji 1 nuspojave su bile definisane kao štetni događaji čija je stopa među pacijentima s PV-om liječenim rituksimabom iznosila $\geq 5\%$ i za koje je apsolutna razlika u incidenciji između grupe liječene rituksimabom i one liječene standardnom dozom prednizona iznosila $\geq 2\%$ do 24. mjeseca. U PV Studiji 1 nijedan pacijent nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. U PV Studiji 2 nuspojave su bile definisane kao štetni događaji koji su se javili u $\geq 5\%$ pacijenata u grupi liječenoj rituksimabom za koje je ocijenjeno da su povezani s liječenjem.

Nuspojave identifikovane samo tokom postmarketinškog nadzora, za koje se učestalost nije mogla procijeniti, navedene su pod „nepoznato”, vidjeti fusnote.

Tabela 7 Nuspojave zabilježene kod pacijenata s običnim pemfigusom liječenih rituksimabom u PV Studiji 1 (do 24. mjeseca) i u PV Studiji 2 (do 52. sedmice), ili tokom postmarketinškog nadzora

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Veoma često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih disajnih puteva	infekcija virusom herpesa, herpes zoster oralni herpes, konjunktivitis nazofaringitis, oralna kandidijaza, infekcija mokraćnih puteva	ozbiljna virusna infekcija ^{1 2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		kožni papilom	
Psijijatrijski 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 artralgiya bol u leđima	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor astenija pireksija	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom ³		

¹Uočeno tokom postmarketinškog nadzora.
²Vidi također odjeljak „Infekcije“ u nastavku.
³Reakcije povezane s infuzijom u PV Studiji 1 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 PV Studiji 1 uključivali su glavobolju, zimicu, visok krvni pritisak, mučninu, asteniju i bol.

Najčešći simptomi reakcija povezanih s infuzijom/preporučeni pojmovi u PV Studiji 2 bili su dispneja, eritem, hiperhidroza, navale crvenila/navale vrućine, hipotenzija/nizak krvni pritisak i osip/pruritički osip.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U PV Studiji 1 reakcije povezane s infuzijom bile su česte (58%). 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 PV Studiji 2 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 reakcije su bile 1. ili 2. stepena težine. Kod 4/15 pacijenata prijavljene su reakcije na infuziju ≥ 3 . stepena, koje su dovele do prekida liječenja rituksimabom, a kod tri od ta četiri pacijenta reakcije na infuziju su bile teške (opasne po život). Teške reakcije na infuziju javile su se pri prvoj (2 pacijenta) ili drugoj (1 pacijent) infuziji te su se povukle uz simptomatsko liječenje.

Infekcije

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

U PV Studiji 2 infekcije su se javile kod 42 pacijenta (62,7%) liječenih rituksimabom. Najčešće infekcije u grupi liječenoj rituksimabom bile su infekcije gornjih dišnih putova, nazofaringitis, oralna kandidijaza i infekcija mokraćnih putova. Šest pacijenata (9%) u grupi liječenoj rituksimabom imalo je teške infekcije.

U postmarketinškom periodu, prijavljene su ozbiljne virusne infekcije kod pacijenata sa PV liječenih rituksimabom.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

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

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

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u 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 rituksimaba od odobrenih. Najviša do sada ispitivana intravenska doza rituksimaba kod ljudi iznosi 5000 mg (2250 mg/m^2), a testirana je u sklopu ispitivanja postepenog povećanja doze kod pacijenata s HLL-om. Nisu uočeni dodatni sigurnosni signali.

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

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je pet slučajeva predoziranja rituksimabom. Za tri slučaja nije prijavljena nijedna nuspojava. Dvije prijavljene nuspojave odnosile su se na simptome nalik gripi pri dozi od 1,8 g rituksimaba te na zatajenje disajnog sistema sa smrtnim ishodom pri dozi od 2 g rituksimaba.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka; ATC oznaka: L01FA01

Ruxience je sličan biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

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

CD20 se može pronaći i na normalnim i na malignim B-ćelijama, ali ne i na hematopoetskim matičnim ćelijama, pro-B ćelijama, normalnim plazma ćelijama ili u drugom normalnom tkivu. Nakon vezanja antitijela ovaj antigen se ne internalizira i ne odvaja od ćelijske površine. Budući da ne cirkuliše plazmom kao slobodni antigen, CD20 se ne nadmeće 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-ćelija. Mogući mehanizmi ćelijske lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i ćelijsku citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fc γ receptora na površini granulocita, makrofaga i ćelija ubica (NK-ćelija). Također se pokazalo da vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati ćelijsku smrt putem apoptoze.

Farmakodinamički efekti

Broj perifernih B-ćelija nakon primjene prve doze rituksimaba smanjio se ispod granice normale. Kod pacijenata liječenih zbog hematoloških zloćudnih bolesti obnova B-ćelija 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-ćelija u perifernoj krvi nakon dvije infuzije od 1000 mg rituksimaba u razmaku od 14 dana. Broj B-ćelija u perifernoj krvi počinje se povećavati od 24. sedmice, a dokaz repopulacije ćelija kod većine pacijenata se primjećuje do 40. sedmice, pri monoterapiji rituksimabom i u kombinaciji s metotreksatom. Mali udio pacijenata imao je dugotrajnu depleciju perifernih B ćelija u trajanju od 2 godine ili više nakon posljednje doze rituksimaba. Kod pacijenata s GPA-om i MPA-om broj perifernih B ćelija smanjio se na < 10 ćelija/ μl nakon dvije sedmične infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 i održao na tom nivou kod većine pacijenata do trenutka mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Većina pacijenata (81%) je pokazala znakove povrata B ćelija, uz vrijednosti od > 10 ćelija/ μl do 12. mjeseca, što se povećalo na 87% pacijenata do 18. mjeseca.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Klinička učinkovitost i sigurnost liječenja ne-Hodgkinovog limfoma i hronične limfocitne leukemije

Folikularni limfom

Monoterapija

Početno liječenje, jednom sedmično tokom 4 sedmice

U pivotalnom ispitivanju je 166 pacijenata s relapsirajućim ili hemorezistentnim, nisko malignim ili folikularnim B-ćelijskim ne-Hodgkinovim limfomom primalo rituksimab u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jednom sedmično tokom četiri sedmice. Stopa ukupnog odgovora na liječenje (engl. *overall response rate*, ORR) u populaciji pacijenata predviđenih za liječenje (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 u 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 hemoterapiju u odnosu na hemorezistentne 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, pol, stepen zloćudnosti limfoma, početna dijagnoza, prisutnost ili odsutnost proširenosti tumora, normalan ili povišeni LDH i ekstrapodalna bolest nisu (prema Fisherovom testu vjerovatnoće) statistički značajno uticali na odgovor na liječenje rituksimabom. Statistički značajna korelacija primijećena je između stopa odgovora i zahvaćenosti koštane srži. Odgovor je bio prisutan kod 40% pacijenata sa zahvaćenošću koštane srži, u odnosu na 59% pacijenata kod kojih nije bila zahvaćena koštana srž (p = 0,0186). Taj nalaz nije potvrđen stepenovanom logističkom regresijskom analizom u kojoj su sljedeći faktori identifikovani kao prognostički: histološka vrsta, pozitivnost na bcl-2 na početku liječenja, rezistencija na posljednju hemoterapiju i proširenost tumora.

Početno liječenje, jednom sedmično tokom 8 sedmica

U multicentričnom, nekomparativnom ispitivanju 37 pacijenata s relapsirajućim ili hemorezistentnim B-ćelijskim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stepena malignosti primilo je rituksimab u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jednom 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, jednom sedmično tokom 4 sedmice

U objedinjenim podacima iz tri ispitivanja 39 pacijenata s relapsirajućim ili hemorezistentnim proširenim ne-Hodgkinovim limfomom (promjer jedne lezije ≥ 10 cm) niskog stepena malignosti ili folikularnim B-ćelijskim ne-Hodgkinovim limfomom je primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jednom 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 58 pacijenata s relapsirajućim ili hemorezistentnim B-ćelijskim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stepena malignosti, kod kojih je postignut očekivan klinički odgovor na prethodno liječenje rituksimabom, ponovo je liječeno rituksimabom u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jednom sedmično tokom četiri sedmice. Tri pacijenta su već primila dva ciklusa liječenja rituksimabom prije uključivanja u ispitivanje te su u ispitivanju bila podvrgnuta trećem ciklusu liječenja. Dva pacijenta u ispitivanju su dva puta primila ponovljeno liječenje. Kod 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 rituksimabom (12,4 mjeseca).

Početno liječenje u kombinaciji s hemoterapijom

U otvorenom randomiziranom ispitivanju ukupno 322 prethodno neliječena pacijenta s folikularnim limfomom su slučajnim odabirom određena za primanje CVP hemoterapije (ciklofosfamid 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 rituksimaba u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s CVP hemoterapijom (R-CVP). Rituksimab je primijenjen prvog dana svakog ciklusa liječenja. Terapiju je primio ukupno 321 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, 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).

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

Rezultati ostala tri randomizirana ispitivanja u kojima je rituksimab primjenjivan u kombinaciji s hemoterapijskim režimom koji nije bio CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) također su pokazali značajno poboljšanje stopa odgovora, parametara ovisnih o vremenu te ukupnog preživljavanja. Sažetak najvažnijih rezultata sve četiri ispitivanja dat je u Tabeli 8.

Tabela 8 Sažetak najvažnijih rezultata četiri randomiziranih ispitivanja faze III u kojima se procjenjivala korist liječenja folikularnog limfoma rituksimabom u kombinaciji s različitim režimima hemoterapije

Ispitivanje	Liječenje, N	Medijan praćenja, mjeseci	ORR, %	CR, %	Medijan TTF/PFS/EFS, mjeseci	Stope OS, %
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Medijan TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mjeseca 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Medijan TTF: 2,6 godina Nije dostignuto $p < 0,001$	18 mjeseci 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Medijan PFS: 28,8 Nije dostignuto $p < 0,0001$	48 mjeseci 74 87 $p = 0,0096$
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 - preživljavanje bez pojave događaja (engl. *Event Free Survival*)

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

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

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

Stope OS (ukupnog preživljavanja, engl. *Overall Survival*) - stope preživljavanja u trenutku analize

Terapija održavanja

Prethodno neliječeni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju faze III 1193 pacijenta sa 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) po odabiru ispitivača. Na početno liječenje odgovorilo je ukupno 1078 pacijenata, od kojih je njih 1018 randomizirano u grupu koja je primala terapiju održavanja rituksimabom (n = 505) ili u opservacijsku grupu (n = 513). Dvije terapijske grupe su bile dobro uravnotežene u pogledu osnovnih karakteristika i stanja bolesti. Terapija održavanja rituksimabom sastojala se od jedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine svaka 2 mjeseca do progresije bolesti ili najduže dvije godine.

Unaprijed utvrđena primarna analiza provedena je nakon medijana promatranja od 25 mjeseci od randomizacije, a terapija održavanja rituksimabom 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).

U primarnoj analizi je uočena i značajna korist od terapije održavanja rituksimabom u pogledu sekundarnih mjera ishoda: preživljavanja bez pojave događaja (EFS), vremena do sljedećeg liječenja limfoma (engl. *time to next anti lymphoma treatment*, TNLT), vremena do sljedeće hemoterapije (engl. *time to next chemotherapy*, TNCT) te stope ukupnog odgovora (ORR) (Tabela 9).

Podaci prikupljeni tokom produženog praćenja pacijenata u ispitivanju (medijan praćenja 9 godina) potvrdili su dugoročnu korist terapije održavanja rituksimabom s obzirom na PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tabela 9).

Tabela 9 Pregled rezultata djelotvornosti terapije održavanja rituksimabom 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)		Konačna analiza (medijan praćenja: 9,0 godina)	
	Opservacijska N=513	Rituksimab N=505	Opservacijska N=513	Rituksimab N=505
Primarna djelotvornost				
Preživljavanje 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 preživljavanje (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%	
Preživljavanje bez pojave događaja (medijan)	38 mjeseci	ND	4,04 godina	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 izgleda (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Stopa potpunog odgovora (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	<0,0001		<0,0001	
omjer izgleda (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

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

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

Terapija održavanja rituksimabom donijela je dosljednu korist u svim unaprijed definisanim ispitanim podgrupama: s obzirom na pol (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), ali 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 randomizirano 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 rituksimab u kombinaciji s CHOP-om (R-CHOP, n = 234). Dvije terapijske grupe bile dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Ukupno 334 pacijenta kod kojih je nakon indukcijske terapije došlo do potpune ili djelimične remisije u drugom koraku su randomizirana u grupu koja je primala terapiju održavanja rituksimabom (n = 167) ili u opservacijsku grupu (n = 167). Terapija održavanja rituksimabom sastojala se od primjene jedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine svaka tri mjeseca do progresije bolesti ili najduže dvije godine.

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

Konačna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve pacijente randomizirane u oba dijela ispitivanja. Nakon medijana vremena promatranja od 31 mjeseca za pacijente randomizirane u indukcijsku fazu, R-CHOP je u poređenju s CHOP-om znatno poboljšao ishod bolesti kod pacijenata s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom (pogledajte 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 ($p < 0,0001$)

Skrćenice: ND: nije dostupno, ORR: stopa ukupnog odgovora na liječenje, CR: potpun odgovor, PR: djelimičan odgovor

Za pacijente randomizirane u fazu održavanja u ovom ispitivanju medijan vremena posmatranja bio je 28 mjeseci od randomizacije u tu fazu. Terapija održavanja rituksimabom 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 rituksimabom u poređenju s 14,3 mjeseca u opservacijskoj grupi. Coxova regresijska analiza pokazala je da terapija održavanja rituksimabom 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 rituksimabom u poređenju s 57% u opservacijskoj grupi. Analiza ukupnog preživljavanja potvrdila je značajnu korist terapije održavanja rituksimabom u odnosu na opservacijsku grupu ($p = 0,0039$, log-rang test). Terapija održavanja rituksimabom smanjila je rizik od smrti za 56% (95% CI: 22%-75%).

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

Parametar efikasnosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	Opservacijska grupa (N=167)	Rituksimab (N=167)	Log-rang p vrijednost	
Preživljavanje bez progresije bolesti (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 rituksimabom 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 rituksimabom 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

rituksimabom donijela je značajnu korist u smislu ukupnog preživljavanja kako pacijentima koji su odgovorili na CHOP tako i onima koji su odgovorili na R-CHOP, ali je za potvrdu tog uočavanja potrebno duže praćenje.

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-ćelija kod odraslih pacijenata

U randomiziranom otvorenom ispitivanju ukupno 399 prethodno neliječenih starijih pacijenata (u dobi od 60 do 80 godina) s difuznim limfomom velikih B-ćelija je primalo standardnu CHOP hemoterapiju (ciklofosfamid 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 rituksimab u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s CHOP hemoterapijom (R-CHOP). Rituksimab je primijenjen prvog dana ciklusa liječenja.

Završna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve randomizirane 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 preživljavanja 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 preživljavanja 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 preživljavanja iznosile su 68,2% za R-CHOP grupu, odnosno 57,4% za CHOP grupu. Kasnija analiza trajanja ukupnog preživljavanja, 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, preživljavanja bez progresije bolesti, preživljavanja 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 (IPI), Ann Arbor stadij, ECOG, koncentraciju β_2 -mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ekstrapodalna sjela, zahvaćenost koštane srži) omjer hazarda za preživljavanje bez događaja (R-CHOP u odnosu na CHOP) bio je manji od 0,83, a za ukupno preživljavanje 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

Kod 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 817 prethodno neliječenih pacijenata i 552 pacijenta s relapsirajućim/refraktornim HLL-om je randomizirano da primaju FC hemoterapiju (fludarabin 25 mg/m², ciklofosfamid 250 mg/m², prva tri dana) svake 4 sedmice kroz 6 ciklusa, ili rituksimab u kombinaciji s FC hemoterapijom (R-FC). Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu jedan dan prije hemoterapije i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Pacijenti su isključeni iz ispitivanja relapsirajućeg/refraktornog HLL-a ako su prethodno bili 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 posmatranja od 48,1 mjeseca, medijan preživljavanja 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 preživljavanja pokazala je značajnu korist R-FC terapije u odnosu na primjenu samo FC hemoterapije ($p = 0,0319$, log-rang test) (Tabela 12a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se uočavala 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 rituksimab + FC u odnosu na samo FC (medijan vremena posmatranja je 48,1 mjesec)

Parametar efikasnosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-rang p vrijednost	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Ukupno preživljavanje	ND	ND	0,0319	27%
Preživljavanje bez događaja	31,3	51,8	<0,0001	44%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	ND
CR stope	16,9%	36,0%	<0,0001	ND
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Preživljavanje bez bolesti (engl. <i>disease free survival</i> , 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 preživljavanje bez progresije bolesti prema Binetovom stadiju (ITT populacija) - medijan vremena posmatranja je 48,1 mjesec

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)	Broj pacijenata		Omjer rizika (95%-tni 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 preživljavanja 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 po početnom riziku bolesti. Prijavljeno je blago, ali ne značajno poboljšanje ukupnog preživljavanja u R-FC grupi u poređenju s FC grupom.

Tabela 13 Liječenje relapsirajuće/refraktorne hronične limfocitne leukemije - pregled rezultata djelotvornosti za rituksimab + FC u odnosu na samo FC (medijan vremena posmatranja je 25,3 mjeseca)

Parametar efikasnosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Log-rang p vrijednost	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Ukupno preživljavanje	51,9	ND	0,2874	17%
Preživljavanje bez događaja	19,3	28,7	0,0002	36%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	58,0%	69,9%	0,0034	ND
CR stope	13,0%	24,3%	0,0007	ND
Trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31%
Preživljavanje 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 suportivnih ispitivanja u kojim se rituksimab primjenjivao u kombinaciji s drugim hemoterapijskim 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). Ta ispitivanja podupiru primjenu rituksimaba s bilo kojom hemoterapijom.

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

Pedijatrijska populacija

Provedeno je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje hemoterapije 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 rituksimabom kod pedijatrijskih pacijenata s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/BAL-om/BLL-om. Uznapredovala bolest definiše 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 BAL. Pacijenti su bili randomizirani za primanje hemoterapije LMB ili šest i.v. infuzija rituksimaba u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine u kombinaciji s hemoterapijom LMB (po dvije tokom svakog od dvaju ciklusa uvodne terapije i po jedna tokom svakog od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB). Ukupno je u analize djelotvornosti bilo uključeno 328 randomiziranih pacijenata, među kojim je jedan pacijent mlađi od 3 godine primao rituksimab u kombinaciji s hemoterapijom LMB.

Obje liječene grupe - LMB (hemoterapija LMB) i R-LMB (hemoterapija LMB u kombinaciji s rituksimabom) - bile su dobro ujednačene s obzirom na početne karakteristike. Medijan dobi pacijenata iznosio je 7 godina u grupi koja je primala LMB i 8 godina u onoj koja je primala R-LMB. Približno polovina 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 BL stadija III (45,7% u grupi koja je primala LMB i 43,4% onih u grupi koja je primala R-LMB) ili BAL koji nije zahvatao CNS (21,3% u grupi koja je primala LMB i 24,4% onih u grupi koja je primala R-LMB). Kod manje od polovine pacijenata (45,1% u obje grupe) bolest je zahvatala 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 zahvatala centralnog nervnog sistema (CNS). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je EFS, pri čemu se događaj definisao kao progresija bolesti, relaps, druga zloćudna bolest, smrt zbog bilo kojeg uzroka ili izostanak odgovora utvrđen pronalaženjem rezidualnih vijabilnih ćelija nakon drugog ciklusa protokola CYVE, ovisno o tome šta je prvo nastupilo. 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 uočeno 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 zasnovane na tom rezultatu, randomizacija je obustavljena i pacijentima koji su primali LMB dopušteno je da pređu u drugu grupu kako bi primali rituksimab.

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%)

Skraćenice: EFS: preživljavanje bez pojave događaja; OS: ukupno preživljavanje

Primarna analiza podataka o djelotvornosti pokazala je koristan učinak na EFS kod dodavanja rituksimaba hemoterapijskom protokolu LMB u odnosu na primjenu samo hemoterapije LMB, uz HR za EFS od 0,32 (90% CI: 0,17-0,58), utvrđen Coxovom regresijskom analizom prilagođenom za nacionalnu pripadnost, histološke karakteristike i liječenu grupu. Iako između dviju liječenih grupa nisu uočene velike razlike u broju kod pacijenata koji su postigli potpunu remisiju, koristan učinak dodavanja rituksimaba hemoterapiji 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 rituksimaba u svim podgrupama pedijatrijske populacije s folikularnim limfomom i HLL-om te u pedijatrijskoj populaciji djece mlađe od 6 mjeseci s CD20 pozitivnim difuznim B-velikoćelijskim limfomom. U odjeljku 4.2 potražite informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička učinkovitost i sigurnost liječenja reumatoidnog artritisa

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

Studija 1 obuhvatala 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, dijagnostifikovanog prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Rituksimab su primali u obliku dvije zasebne intravenske infuzije u razmaku od

**Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.**

15 dana. Pacijenti su intravenskom infuzijom primili 2 x 1000 mg rituksimaba ili placebo u kombinaciji s metotreksatom.

Svi pacijenti su 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 je bila da se ustanovi udio pacijenata koji su postigli odgovor ACR20 do 24. sedmice. Pacijenti su praćeni duže od 24 sedmice radi utvrđivanja dugoročnih mjera ishoda, uključujući radiografsku procjenu u 56. i 104. sedmici. Tokom tog perioda 81% pacijenata iz grupe koja je prvobitno primala placebo je, prema protokolu za otvoreno produžavanje ispitivanja, od 24. do 56. sedmice primalo rituksimab.

U ispitivanjima primjene rituksimaba kod pacijenata s ranim artritisom (pacijenata koji prethodno nisu liječeni metotreksatom i pacijenata koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat, ali još nisu liječeni inhibitorima TNF-alfa) postignute su primarne mjere ishoda. Rituksimab nije indikovao za te pacijente jer nema dovoljno podataka o sigurnosti dugotrajnog liječenja rituksimabom, posebno u pogledu rizika od razvoja zloćudnih bolesti i PML-a.

Ishodi ispitivanja aktivnosti bolesti

Rituksimab 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 razvojnim ispitivanjima korist liječenja za pacijente je bila slična, neovisno o dobi, polu, 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 (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	Rituksimab+MTX (2 x 1000 mg)
Studija 1		N=201	N=298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR odgovor (dobar/umjeren)	44 (22%)	193 (65%)***
	Srednja vrijednost promjene rezultata aktivnosti bolesti (DAS)	-0,34	-1,83***

† Ishod nakon 24 sedmice

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

Kod pacijenata liječenih rituksimabom 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 rituksimabom i metotreksatom nego onih koji su liječeni samo metotreksatom (Tabela 15).

Radiografski odgovor

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

Studija 1, provedena kod pacijenata koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na jednu ili više terapija TNF-inhibitorima ili ih nisu dobro podnosili, bolest je, sudeći po radiografskim znakovima, nakon 56 sedmica napredovala znatno manje kod pacijenata liječenih rituksimabom u kombinaciji s metotreksatom nego kod pacijenata koji su prvobitno primali samo metotreksat. Od pacijenata koji su prvobitno primali samo metotreksat, njih 81% je primilo rituksimab ili kao „spasonosnu“ terapiju između 16. i 24. sedmice ili tokom produženja ispitivanja, prije 56. sedmice. Također, tokom tih 56 sedmica erozija nije napredovala u većem udjelu kod pacijenata koji su od početka liječeni rituksimabom i metotreksatom (Tabela 16).

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

	Placebo+MTX	Rituksimab+MTX 2 x 1000 mg
Studija 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%, NS
Udio pacijenata bez erozivnih promjena	52%	60%, NS

150 pacijenata prvobitno randomiziranih u grupu koja je primala placebo+metotreksat u Studiji 1 primilo je barem jedan ciklus terapije rituksimab+metotreksat do kraja jedne godine ispitivanja

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

Posmatralo se i dugoročno usporavanje napredovanja oštećenja zglobova. Radiografska analiza nakon dvije godine u Studiji 1 pokazala je znatno smanjenje napredovanja strukturnog oštećenja zglobova kod pacijenata koji su primali rituksimab 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 rituksimabom uočeno je značajno smanjenje indeksa nesposobnosti (engl. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*, HAQ-DI) i umora (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*, FACIT-Fatigue) u odnosu na pacijente liječene samo metotreksatom. Udio pacijenata liječenih rituksimabom 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 kvaliteta života vezanog uz zdravlje također je potvrđeno značajnim poboljšanjem rezultata fizičkog zdravlja (engl. *Physical Health Score*, PHS) i mentalnog zdravlja (engl. *Mental Health Score*, MHS) dobijenih upitnikom SF-36. Pored toga, značajno veći udio pacijenata postigao je MCID za te rezultate (Tabela 17).

Tabela 17 Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitet života u 24. sedmici u Studiji 1

Ishod†	Placebo+MTX	Rituksimab+MTX (2 x 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 s 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 rituksimabom i metotreksatom imali su bolji odgovor na liječenje u odnosu na pacijente koji su bili negativni na oba antitijela.

Ishodi djelotvornosti kod pacijenata liječenih rituksimabom analizirani su na osnovu statusa autoantitijela prije početka liječenja. Pacijenti koji su bili seropozitivni na RF i/ili anti-CCP na početku liječenja u 24. sedmici su imali značajno veću vjerovatnoću da će postići odgovor ACR20 i ACR50 u poređenju sa seronegativnim pacijentima (p = 0,0312 i p = 0,0096) (Tabela 18). Ti nalazi su ponovljeni u 48. sedmici, kad je seropozitivnost na autoantitijela također uzrokovala značajno veću vjerovatnoću postizanja odgovora ACR70.

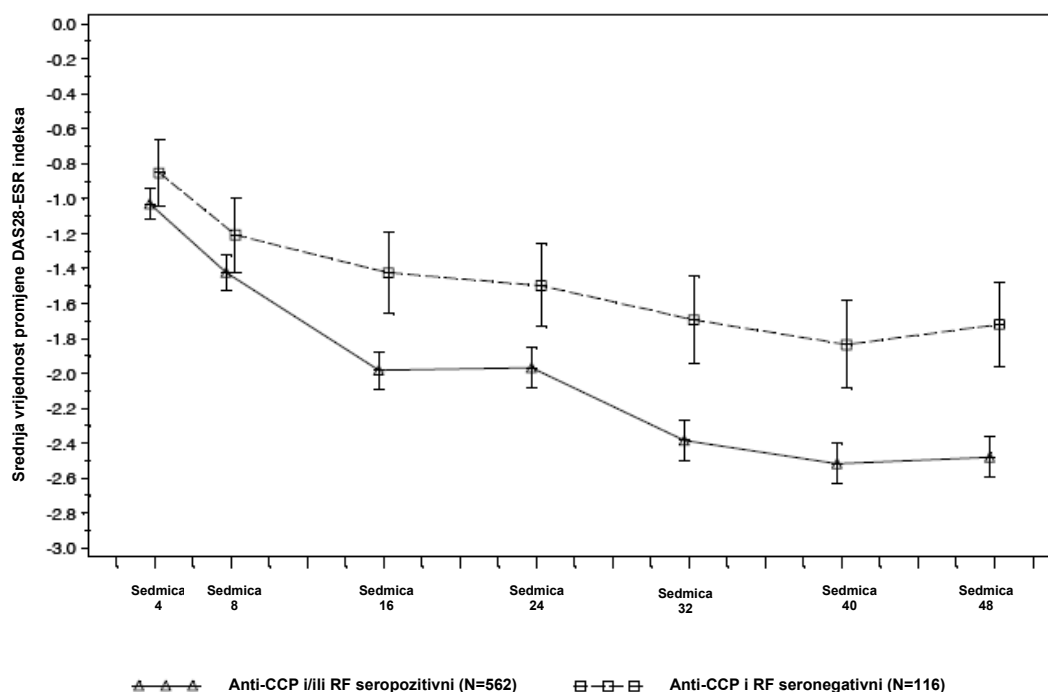
Seropozitivni pacijenti imali su 2-3 puta veću vjerovatnoću postizanja ACR odgovora u 48. sedmici nego seronegativni pacijenti. Kod seropozitivnih pacijenata se također pokazalo značajno veće smanjenje indeksa DAS28-ESR u poređenju sa seronegativnim pacijentima (Slika 1).

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 * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

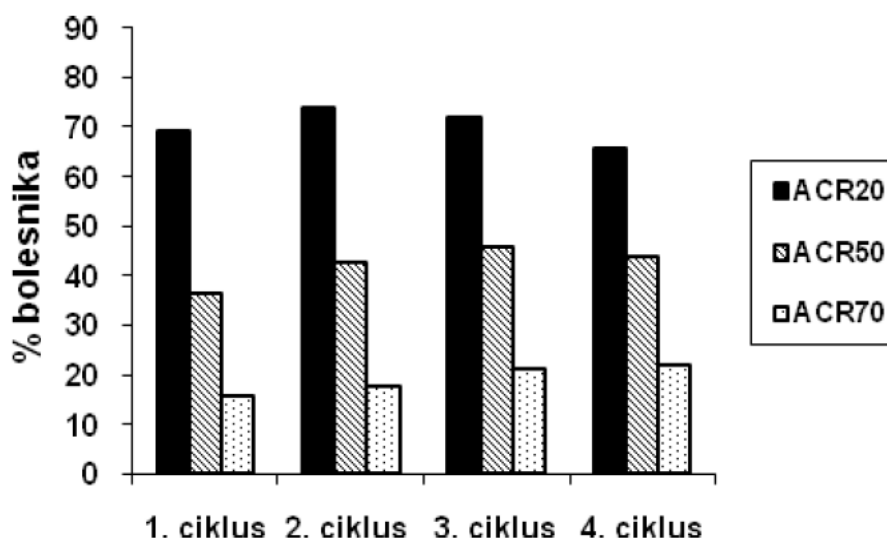
Slika 1: Promjena DAS28-ESR indeksa od početne vrijednosti, prema početnom statusu autoantitijela



Dugoročna djelotvornost ponovljenih ciklusa terapije

Liječenje rituksimabom u kombinaciji s metotreksatom u više ciklusa dovelo je do trajnih poboljšanja kliničkih znakova i simptoma reumatoidnog artritisa, što je vidljivo prema ACR, DAS28-ESR i EULAR odgovorima u svim populacijama pacijenata koje su obuhvaćene ispitivanjem (Slika 2). Posmatrano je trajno poboljšanje fizičke funkcije, na šta 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) kod pacijenata koji nisu dovoljno dobro odgovorili na TNF-inhibitore (n = 146)



Klinički laboratorijski nalazi

U kliničkim ispitivanjima ukupno 392/3095 (12,7%) oboljelih od reumatoidnog artritisa je nakon terapije rituksimabom bilo pozitivno na antitijela na lijek. Pojava antitijela na lijek kod većine pacijenata nije bila povezana s kliničkim pogoršanjem niti 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 rituksimaba u svim podgrupama pedijatrijske populacije s autoimunim artritismom. U odjeljku 4.2 potražite informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička učinkovitost i sigurnost liječenja granulomatoze s poliangitisom (GPA) i mikroskopskog poliangitisa (MPA)

Podsticanje remisije u liječenju odraslih

U GPA/MPA Studiji 1 ukupno 197 pacijenata u dobi od 15 ili više godina s teškim aktivnim GPA-om (75%) i MPA-om (24%) je učestvovalo i primalo terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju neinferiornosti.

Pacijenti su u omjeru 1:1 randomizirani da primaju peroralni ciklofosfamid (2 mg/kg na dan) svakodnevno tokom 3-6 mjeseci ili rituksimab (375 mg/m²) jednom 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 (i.v.) terapiju metilprednizolonom u dozi od 1000 mg na dan (ili drugi glukokortikoid u ekvivalentnoj dozi), a zatim peroralni prednizon (1 mg/kg na dan, ali ne više od 80 mg na dan). 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 rituksimaba u odnosu na ciklofosfamid u postizanju potpune remisije nakon 6 mjeseci (Tabela 19).

Djelotvornost je uočena i kod pacijenata s novodijagnostifikovanom bolešću i kod pacijenata s relapsirajućom bolešću (Tabela 20).

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

	Rituksimab (n = 99)	Ciklofosfamid (n = 98)	Razlika između terapija (Rituksimab- 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%) bila veća od prethodno postavljene granice neinferiornosti (- 20%). ^b Interval pouzdanosti od 95,1% odražava dodatni alfa od 0,001 koji u obzir uzima privremenu analizu djelotvornosti.			

Tabela 20 Potpuna remisija nakon 6 mjeseci po statusu bolesti

	Rituksimab	Ciklofosfamid	Razlika (CI 95%)
Svi pacijenti	n=99	n=98	
Novodijagnostifikovani	n=48	n=48	
relaps	n=51	n=50	
Potpuna remisija			
Svi pacijenti	63,6%	53,1%	10,6 % (-3,2; 24,3)
Novodijagnostifikovani	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 rituksimabom 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 rituksimab u poređenju s četiri u grupi liječenoj ciklofosfamidom.

Laboratorijski nalazi

Ukupno su 23/99 (23%) pacijenata liječenih rituksimabom u ispitivanju primjene lijeka za podsticanje remisije do 18. mjeseca bila pozitivna na antitijela na lijek. Nijedan od 99 pacijenata liječenih rituksimabom nije bio pozitivan na antitijela na lijek pri probiru. Nije uočen primjetan trend niti negativan uticaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ili djelotvornost u ispitivanju primjene lijeka za podsticanje remisije.

Terapija održavanja kod odraslih u remisiji

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 rituksimaba (58 pacijenata) u prospektivnom, multicentričnom, kontrolisanom, otvorenom ispitivanju. Uključeni pacijenti su bili u dobi od 21 do 75 godina i imali su novodijagnostifikovanu ili relapsirajuću bolest koja je bila u potpunoj remisiji nakon liječenja glukokortikoidima u kombinaciji s pulsnom terapijom ciklofosfamidom. Većina je pacijenata bila ANCA-pozitivna pri dijagnozi ili tokom bolesti te je imala histološki potvrđen nekrotizirajući vaskulitis malih krvnih sudova i klinički fenotip GPA ili MPA, ANCA vaskulitis ograničen na bubrege ili oboje.

Terapija za podsticanje remisije uključivala je i.v. prednizon, koji se primjenjivao po odluci ispitača 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 rituksimaba (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 niskom nivou (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 ispitač.

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

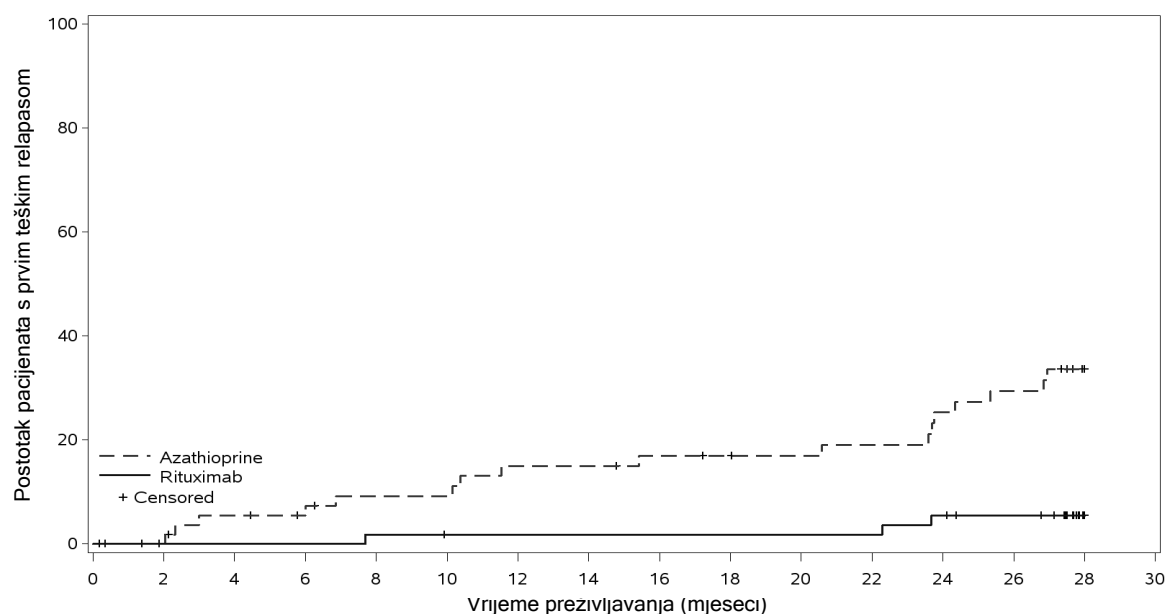
Primarna mjera ishoda bila je stopa teškog relapsa u 28. mjesecu.

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) nastupio je kod 3 pacijenta (5%) u grupi liječenoj rituksimabom 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 sedam pacijenata u grupi liječenoj rituksimabom (12%) i osam pacijenata u grupi liječenoj azatioprinom (14%).

Krivulje kumulativne stope incidencije pokazale su da je trebalo više vremena do prvog teškog relapsa kod pacijenata liječenih rituksimabom, a taj trend je uočen već u 2. mjesecu i održao se do 28. mjeseca (Slika 3).

Slika 3: Kumulativna incidencija prvog teškog relapsa kroz vrijeme



Broj ispitanika s teškim relapsom															
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituksima b	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
Rituksima b	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

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

Laboratorijski nalazi

Kod ukupno 6/34 (18%) pacijenata liječenih rituksimabom u sklopu kliničkog ispitivanja primjene lijeka za terapiju održavanja razvila su se antitijela na lijek. Nije uočen primjetan trend niti negativan uticaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ili djelotvornost u kliničkom ispitivanju primjene lijeka za terapiju održavanja.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje WA25615 (PePRS) je bilo multicentrično, otvoreno, neupoređeno, nekontrolisano ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih pacijenata (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

ili MPA-om. Medijan dobi pacijenata koji su učestvovali u ispitivanju iznosio je: 14 godina (raspon: 6 - 17 godina), a većina pacijenata (20/25 [80%]) je bila ženskog pola. Na početku ispitivanja ukupno 19 pacijenata (76%) je imalo GPA, dok je njih 6 (24%) imalo MPA. Pri uključivanju u ispitivanje 18 pacijenata (72%) imalo je novodijagnostifikovanu 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 podsticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 54 mjeseca (4,5 godina). Pacijenti su prije prve intravenske infuzije rituksimaba 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 indikovano, mogle su se intravenski primijeniti i dodatne (najviše tri) dnevne doze metilprednizolona. Režim liječenja za podsticanje remisije sastojao se od četiri intravenske infuzije rituksimaba 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 podsticanja remisije pacijenti su u 6. mjesecu ili nakon njega mogli po odluci ispitivača primiti dodatne infuzije rituksimaba radi održavanja remisije prema indeksa aktivnosti vaskulitisa kod pedijatrijskih pacijenata (engl. *Pediatric Vasculitis Activity Score*, 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 podsticanja remisije. Ukupno 24 od 25 pacijenata dovršilo je najmanje 18 mjeseci praćenja.

Ciljevi ovog ispitivanja bili su da se ocijeni sigurnost, farmakokinetički parametri i djelotvornost rituksimaba 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 osnovu 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, šta god je bilo niže) u sklopu postepenog smanjivanja peroralne doze steroida definisanog planom ispitivanja.

Uočeno 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 perioda praćenja

Tokom cjelokupnog perioda ispitivanja pacijenti su primili između 4 i 28 infuzija rituksimaba (tokom perioda do 4,5 godina [53,8 mjeseci]). Pacijenti su primali do četiri doze rituksimaba od 375 mg/m² približno svakih 6 mjeseci po odluci ispitivača. Do fiksnog datuma završetka praćenja za sve pacijente 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 sklopu 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, šta 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 pacijenti su primali istu terapiju rituksimabom (4 infuzije u dozi od 375 mg/m²). Tokom perioda praćenja (nakon 6. mjeseca) liječenje se primjenjivalo po odluci ispitivača.

Laboratorijski nalazi

Tokom cjelokupnog perioda ispitivanja antitijela na lijek razvila su se kod ukupno 4/25 pacijenata (16%). Ograničeni podaci pokazuju da nije uočen trend povezan s nuspojavama prijavljenima kod pacijenata pozitivnih na antitijela na lijek.

Nije uočen primjetan trend niti negativan uticaj 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 rituksimaba u pedijatrijskoj populaciji u dobi od < 2 godine za indikacije teškog aktivnog GPA ili MPA. U odjeljku 4.2 potražite informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička učinkovitost i sigurnost liječenja običnog pemfigusa

PV Studija 1 (studija ML22196)

Djelotvornost i sigurnost rituksimaba u kombinaciji s kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida (prednizona) ocjenjivale su se kod novodijagnostifikovanih pacijenata s umjerenim do teškim pemfigusom (74 pacijenta s običnim pemfigusom [PV] i 16 pacijenata koji su imali pemphigus foliaceus [PF]) u randomiziranom, otvorenom, kontrolisanom, 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 rituksimabom i 3 (8%) pacijenta liječena standardnom dozom prednizona imala su umjereni oblik bolesti, dok su 33 (87%) pacijenta liječena rituksimabom 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 (umjerena ili teška) te su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje rituksimaba i niske doze prednizona ili standardne doze prednizona. Pacijenti randomizirani u grupu liječenu rituksimabom primili su početnu intravensku infuziju rituksimaba 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, dok su drugu intravensku infuziju rituksimaba u dozi od 1000 mg primili 15. dana ispitivanja. Infuzije rituksimaba 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 rituksimabom koji su doživjeli relaps mogla se primijeniti dodatna infuzija rituksimaba u dozi od 1000 mg te ponovo uvesti prednizon ili povećati njegova doza. 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 ≥ 2 mjeseca).

Rezultati PV Studije 1

U 24. mjesecu ispitivanja kombinacija rituksimaba 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 ≥ 2 mjeseca kod pacijenata s PV-om (vidjeti 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)

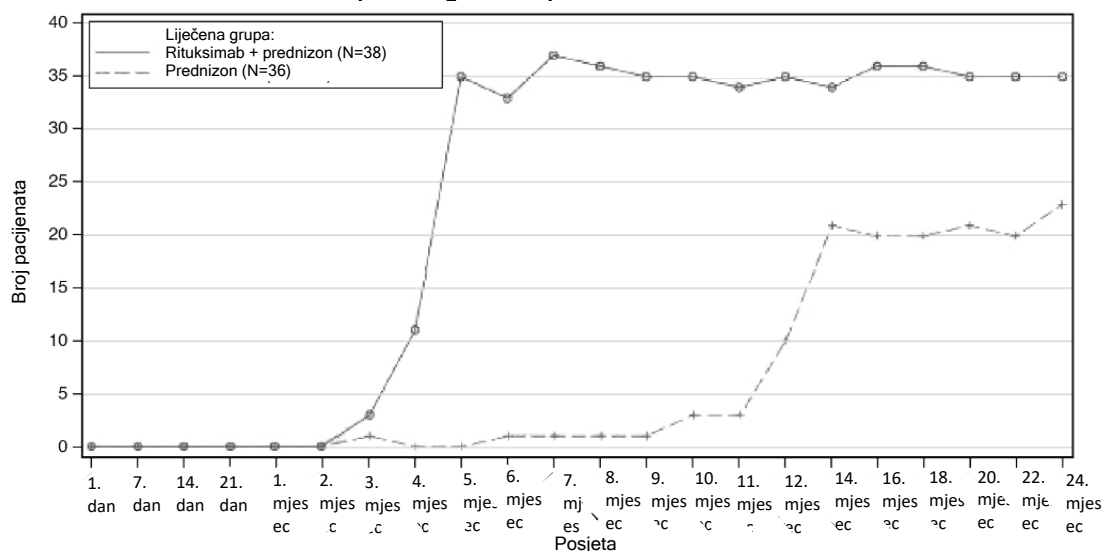
	Rituksimab+prednizon N=38	Prednizon N=36	p-vrijednost ^a	95% CI ^b
Broj pacijenata s odgovorom (stopa odgovora [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4, 76,5)

^ap-vrijednost dobijena je Fisherovim egzaktnim testom uz korekciju srednje p-vrijednosti

^bInterval pouzdanosti od 95% je korigovani Newcombeov interval

Broj pacijenata liječenih rituksimabom i niskom dozom prednizona koji nisu primali prednizon 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 perioda liječenja pokazuje poštediti učinak rituksimaba 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%) pacijenata s PV-om liječenih rituksimabom je bilo pozitivno na antitijela na lijek u 18. mjesecu. Klinički značaj pojave antitijela na lijek kod pacijenata s PV-om liječenih rituksimabom nije jasan.

PV Studija 2 (studija WA29330)

U randomiziranom, dvostruko slijepom, dvostruko maskiranom, multicentričnom ispitivanju kontrolisanom aktivnim uporednim lijekom ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost rituksimaba u

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

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 definisala kao ukupan rezultat za aktivnost bolesti prema indeksu zahvaćenosti pemfigusom (engl. *Pemphigus Disease Area Index*, PDAI) ≥ 15).

Sto trideset i pet (135) pacijenata je bilo randomizirano za liječenje rituksimabom 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 da se ocijeni djelotvornost rituksimaba u odnosu na MMF u 52. sedmici s obzirom na postizanje održane potpune remisije, koja se definisala 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 perioda liječenja.

Rezultati PV Studija 2

Ispitivanje je pokazalo da je rituksimab 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 novodijagnostifikovana (74%), dok je kod njih 26% bila dijagnostifikovana 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)

	Rituksimab (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 novodijagnostifikovanom bolešću	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacijenti s ranije dijagnostifikovanom bolešću	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF = mofetilmikofenolat. CI = interval pouzdanosti.

Pacijenti s novodijagnostifikovanom bolešću = trajanje bolesti < 6 mjeseci ili bez prethodnog liječenja za PV.

Pacijenti s ranije dijagnostifikovanom 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 kvaliteta života vezanog uz zdravlje mjerene indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti) potvrdila je statistički značajne rezultate liječenja rituksimabom u odnosu na MMF. Testiranje sekundarnih mjera ishoda bilo je kontrolisano za multiplicitet.

Izloženost glukokortikoidima

Kumulativna doza oralnih kortikosteroida bila je značajno manja kod pacijenata liječenih rituksimabom. Medijan (min., maks.) kumulativne doze prednizona u 52. sedmici iznosio je 2775 mg (450, 22 180) u grupi liječenoj rituksimabom 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 rituksimabom bio je značajno manji nego u onih koji su primali MMF (6 naspram 44, $p < 0,0001$), a u grupi liječenoj rituksimabom bilo je i manje pacijenata koji su imali najmanje jednu epizodu razbuktavanja bolesti (8,1% naspram 41,3%).

Laboratorijski nalazi

Do 52. sedmice ukupno 20/63 (31,7%) pacijenata PV-om liječenih rituksimabom je bilo pozitivno na antitijela na lijek (nastanak antitijela je u 19 slučajeva bio izazvan liječenjem, a u 1 slučaju pospješen liječenjem). Prisutnost antitijela na lijek nije imala vidljivog negativnog učinka na sigurnost ili djelotvornost u PV Studije 2.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Ne-Hodgkinov limfom kod odraslih osoba

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize kod 298 pacijenata s NHL-om koji su primili jednu ili više infuzija rituksimaba, samog ili u kombinaciji s CHOP terapijom (primijenjene doze rituksimaba bile su u rasponu od 100 do 500 mg/m²), procjene za tipičnu populaciju kod pacijenata bile su: za nespecifični klirens (CL₁) 0,14 l/dan, specifični klirens (CL₂) kojem su vjerovatno doprinijele B-ćelije ili zahvaćenost tumorom 0,59 l/dan, a za volumen distribucije u centralnom 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 ćelija 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 jednom sedmično tokom 4 sedmice. Pacijenti s većim brojem CD19-pozitivnih ćelija ili većim tumorskim lezijama imali su veći CL₂. Međutim, velika varijabilnost nivoa CL₂ između pojedinih pacijenata utvrđena je i nakon izuzimanja CD19-pozitivnih ćelija i veličine tumorskih lezija. V₁ se mijenjao ovisno o tjelesnoj površini i primjeni CHOP terapije. Razlike u V₁ 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, pol i procjena sposobnosti za svakodnevan život prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije nisu uticali na farmakokinetiku rituksimaba. Ova analiza upućuje na zaključak da prilagođavanje doze rituksimaba prema bilo kojem od testiranih kovarijata vjerovatno neće znatno smanjiti njegove farmakokinetičke varijabilnosti.

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

Nakon primjene rituksimaba u dozi od 375 mg/m² u obliku intravenske infuzije, osam puta 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 rituksimaba kada se primjenjuje u 6 infuzija u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP hemoterapije sličan je profilu rituksimaba kad se primjenjuje samostalno.

DLBCL/BL/BAL/BLL kod pedijatrijskih pacijenata

U kliničkom ispitivanju koje je provedeno kod pedijatrijskih pacijenata s DLBCL-om/BL-om/BAL-om/BLL-om farmakokinetika se ocjenjivala u podgrupi koja je uključivala 35 pacijenata u dobi od 3 ili više godina. Farmakokinetika je bila uporediva u obje starosne grupe (≥ 3 do < 12 godina naspram ≥ 12 do < 18 godina). Nakon dvije i.v. infuzija rituksimaba u dozi od 375 mg/m² tokom svakog od dva ciklusa uvodne terapije (1. i 2. ciklus), nakon kojih je uslijedila po jedna infuzija rituksimaba u dozi od 375 mg/m² u svakom od dva 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, a nakon toga je geometrijska srednja vrijednost maksimalnih koncentracija bila niža (4. ciklus: 247 µg/ml). Uz taj režim doziranja održale su se 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 rituksimaba kod pedijatrijskih pacijenata s DLBCL-om/BL-om/BAL-om/BLL-om bile su slične onima koje su uočene 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).

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

Manja početna veličina tumora povezana je s većom izloženosti zbog manjeg klirensa ovisnog o vremenu; međutim, nivoi sistemske izloženosti uslovljene 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/BAL-om/BLL-om

Starosna grupa	≥ 6 mj. do < 3 godine	≥ 3 do < 12 godina	≥ 12 do < 18 godina
C _{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{1-4 ciklus} (µg*dan/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

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

Hronična limfocitna leukemija

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

Reumatoidni artritis

Nakon dvije intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 1000 mg u razmaku od dvije sedmice prosječno terminalno poluvrijeme bilo je 20,8 dana (raspon 8,58 do 35,9 dana), prosječan sistemski klirens 0,23 L/dan (raspon 0,091 do 0,67 L/dan), a prosječan volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 4,6 L (raspon od 1,7 do 7,51 L). Populacijskom farmakokinetičkom analizom istih podataka dobijene su slične srednje vrijednosti sistemskog klirensa i poluvremena od 0,26 L/dan odnosno 20,4 dana. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su tjelesna površina i pol bili najvažniji kovarijati za objašnjenje varijabilnosti u farmakokinetičkim parametrima između ispitanika. Nakon prilagođavanja s obzirom na tjelesnu površinu muški ispitanici su imali veći volumen raspodjele i brži klirens nego ispitanice. Farmakokinetičke razlike s obzirom na pol 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 farmakokinetička svojstva rituksimaba su bila proporcionalna dozi u ograničenom ispitivanom rasponu doza. Prosječni C_{max} rituksimaba u serumu nakon prve infuzije kretao se između 157 i 171 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 298 i 341 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Nakon druge infuzije prosječni C_{max} se kretao između 183 i 198 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 355 i 404 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije iznosilo je od 15 do 16 dana u grupi koja je primala dozu od 2 x 500 mg te 17 do 21 dan u grupi koja je primala dozu od 2 x 1000 mg. Prosječni C_{max} za obje doze je bio 16% do 19% veći nakon druge infuzije u poređenju s prvom infuzijom.

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

Farmakokinetički parametri u populaciji koja nije imala zadovoljavajući odgovor na liječenje TNF-inhibitorom su uz isti režim doziranja (2 x 1000 mg, intravenski, u razmaku od dvije sedmice) bili slični, uz prosječnu najvišu koncentraciju u serumu od 369 µg/ml i srednje terminalno poluvrijeme od 19,2 dana.

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

Odrasli pacijenti

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize podataka za 97 pacijenata s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji su primali rituksimab u dozi od 375 mg/m² jednom sedmično tokom četiri sedmice, procijenjeni medijan terminalnog poluvremena eliminacije bio je 23 dana (raspon od 9 do 49 dana).

Srednja vrijednost klirensa rituksimaba iznosila je 0,313 l/dan (raspon: 0,116 do 0,726 l/dan), a volumena raspodjele 4,50 l (raspon: 2,25 do 7,39 l). Maksimalna koncentracija lijeka tokom prvih 180 dana (C_{max}) iznosila je (medijan [raspon]) 372,6 (252,3 - 533,5) µg/ml, minimalna koncentracija 180. dana (C180) bila je 2,1 (0 - 29,3) µg/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 odraslih pacijenata s GPA-om i MPA-om slični onima koji su uočeni 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 rituksimaba od 375 mg/m² jednom 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

Sažetak farmakokinetičkih parametara kod odraslih pacijenata s PV-om koji su primili rituksimab u dozi od 1000 mg 1., 15., 168. i 182. dana prikazan je u Tabeli 25.

Tabela 25 Farmakokinetički parametri u populaciji odraslih pacijenata s PV-om iz Studije 2. 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
Terminalno poluvrijeme (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 centralnom 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 su bili slični farmakokinetičkim parametrima 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 centralnom odjeljku ostao nepromijenjen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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 ili ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

L-histidin
L-histidinhlorid hidrat
dinatrijumov edetat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu uočene inkompatibilnosti između lijeka Ruxience i polivinilhloridnih ili polietilenskih vrećica ili kompleta za infuziju.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u odjeljku 6.6.

6.3 Rok trajanja

Neotvorena bočica

24 mjeseca

Razrijeđen lijek

- Nakon aseptičkog razrjeđivanja u otopini natrijum hloriga

Pripremljena infuzijska otopina lijeka Ruxience u 0,9%-tnoj otopini natrijum hloriga je fizički i hemijski stabilna 35 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a nakon toga još dodatna 24 sata na temperaturi ≤ 30 °C.

- Nakon aseptičkog razrjeđivanja u otopini D-glukoze

Pripremljena infuzijska otopina lijeka Ruxience u 5%-tnoj otopini glukoze je fizički i hemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a nakon toga još dodatnih 24 sata na temperaturi od ≤ 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uslovi prije primjene su odgovornost 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.

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Informacije o uslovima čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka potražite u odjeljku 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Ruxience 100 mg koncentrat za rastvor za infuziju

Staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) s hlوروبutilnim gumenim čepom koje sadrže 100 mg rituksimaba u 10 ml.
Pakovanje od 1 bočice.

Ruxience 500 mg koncentrat za rastvor za infuziju

Staklene bočice od bezbojnog stakla tipa I s hlوروبutilnim gumenim čepom koje sadrže 500 mg rituksimaba u 50 ml.
Pakovanje od 1 bočice.

Nisu sve veličine pakovanja možda dostupne na tržištu.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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

Za pripremu lijeka Ruxience koristite sterilnu iglu i špricu. U aseptičkim uslovima izvucite potrebnu količinu lijeka Ruxience i razrijedite do izračunate koncentracije od 1 do 4 mg/ml rituksimaba u vrećici za infuziju koja sadrži sterilnu apirogenu otopinu natrijum hlorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu vodenu otopinu D-glukoze. Lagano preokrenite vrećicu kako bi se izmiješao sadržaj i izbjeglo pjenjenje. Potrebno je voditi brigu o sterilnosti pripremljene otopine. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ili bakteriostatike, potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizuelno pregledati na moguću prisutnost čestica i promjenu boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

Pfizer BH d.o.o

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Pfizer Inc

66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, SAD

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja u promet)

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgija

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

Ruxience, 100 mg, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 bočica, u kutiji; broj dozvole:
04-07.3-1-13097/21 od 04.03.2024. god.

Ruxience, 500 mg, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 bočica, u kutiji; broj dozvole:
04-07.3-1-13098/21 od 04.03.2024. god.

**Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.**

Datum revizije teksta:
03.12.2025. godine

Odobreno
ALMBIH
3.12.2025.