PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Riximyo 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Riximyo 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Riximyo 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedan ml sadrži 10 mg rituksimaba.
Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg rituksimaba (rituximabum).

Riximyo 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedan ml sadrži 10 mg rituksimaba.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg rituksimaba (rituximabum).

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 10 ml sadrži 2,3 mmol (52,6 mg) natrija.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 11,5 mmol (263,2 mg) natrija.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 7,0 mg polisorbata 80 (E 433).
Jedna bočica od 50 ml sadrži 35,0 mg polisorbata 80 (E 433).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina, pH vrijednosti 6,3 - 6,7 i osmolalnosti ≥ 240 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

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

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

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

Riximyo je u kombinaciji s CHOP kemoterapijom (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) indiciran u liječenju odraslih bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim ne-Hodgkinovim limfomom.

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

Kronična limfocitna leukemija (KLL)

Riximyo je u kombinaciji s kemoterapijom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim i relapsnim/refraktornim KLL-om. Dostupni su samo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za bolesnike prethodno liječene monoklonskim antitijelima uključujući rituksimab, kao i za bolesnike refraktorne na prethodno liječenje rituksimabom u kombinaciji s kemoterapijom.

Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Reumatoidni artritis

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

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

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

Riximyo je u kombinaciji s glukokortikoidima indiciran za liječenje odraslih bolesnika s teškim aktivnim GPA-om (Wegenerova granulomatoza) i MPA-om.

Riximyo je u kombinaciji s glukokortikoidima indiciran za poticanje remisije u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do manje od 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om (Wegenerovom granulomatozom) i MPA-om.

Obični pemfigus (*pemphigus vulgaris*, PV)

Riximyo je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom PV-a.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Premedikacija i profilaktične medikacije

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

Ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija
U odraslih bolesnika s NHL-om i KLL-om potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se Riximyo ne primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

U odraslih bolesnika s NHL-om i KLL-om kod kojih se Riximyo primjenjuje brzinom infuzije od 90 minuta, potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se Riximyo ne primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

U pedijatrijskih bolesnika s NHL-om potrebno je primijeniti premedikaciju paracetamolom i H1 antihistaminikom (tj. difenhidraminom ili ekvivalentom) 30 - 60 minuta prije početka infuzije lijeka Riximyo. Uz to treba primijeniti i prednizon, kako je navedeno u Tablici 1.

Za bolesnike s KLL-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. U bolesnika s KLL-om koji imaju broj limfocita > 25 x 10^9/l preporučuje se primjena prednizona/prednizolona u dozi od 100 mg intravenski neposredno prije infuzije lijeka Riximyo 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
U bolesnika s reumatoidnim artritisom, GPA-om, MPA-om ili PV-om treba primijeniti premedikaciju metilprednizolonom u dozi od 100 mg intravenski radi smanjenja incidencije i težine reakcija povezanih s infuzijom, a primjena mora završiti 30 minuta prije početka svake infuzije lijeka Riximyo.

U odraslih bolesnika s GPA-om ili MPA-om se prije prve infuzije lijeka Riximyo preporučuje intravenska primjena metilprednizolona u dozi od 1000 mg na dan tijekom 1 do 3 dana (posljednja doza metilprednizolona može se dati istoga dana kao i prva infuzija lijeka Riximyo). Nakon toga, treba tijekom i nakon 4-tjednog uvodnog liječenja lijekom Riximyo peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 80 mg na dan i što brže postupno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi).

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji imaju GPA/MPA i odraslih bolesnika koji imaju PV preporučuje se profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystic jirovecii* tijekom i nakon liječenja lijekom Riximyo, prema potrebi i u skladu s lokalnim smjernicama za kliničku praksu

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

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

Doziranje

Važno je provjeriti tekst na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju lijeka, u skladu s onime što je propisano.

Prilagodba doze tijekom liječenja

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

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinirano liječenje
Preporučena doza lijeka Riximyo u kombinaciji s kemoterapijom za uvodno liječenje bolesnika s prethodno neliječenim ili relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom iznosi 375 mg/m^2 površine tijela po ciklusu, tijekom najviše 8 ciklusa.

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

Terapija održavanja
- Prethodno neliječeni folikularni limfom

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

- Relapsni/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Riximyo u terapiji održavanja u bolesnika s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi 375 mg/m^2 površine tijela jedanput svaka 3 mjeseca (počevši 3 mjeseca nakon zadnje doze uvodne terapije) do progresije bolesti ili najdulje dvije godine (ukupno 8 infuzija).

Monoterapija
Relapsni/refraktorni folikularni limfom
Preporučena doza lijeka Riximyo u monoterapiji kod početnog liječenja odraslih bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na kemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon kemoterapije iznosi 375 mg/m^2 površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna.

Kod ponovne primjene monoterapije lijekom Riximyo u bolesnika s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na prethodno liječenje rituksimabom u monoterapiji, preporučena doza iznosi 375 mg/m^2 površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna (vidjeti dio 5.1).

Difuzni B-velikostanični ne-Hodgkinov limfom u odraslih bolesnika

Riximyo se treba davati u kombinaciji s CHOP kemoterapijom. Preporučena doza je 375 mg/m^2 tjelesne površine, a primjenjuje se prvog dana svakog ciklusa kemoterapije nakon intravenske infuzije glukokortikoidne komponente CHOP-a, tijekom 8 ciklusa. Sigurnost i djelotvornost rituksimaba u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima u liječenju difuznog B-velikostaničnog NHL-a nisu ustanovljene.

Kronična limfocitna leukemija (KLL)

Preporučena doza lijeka Riximyo u kombinaciji s kemoterapijom za prethodno neliječene bolesnike i bolesnike koji nisu odgovorili na liječenje ili su u relapsu iznosi 375 mg/m^2 tjelesne površine primijenjeno nultog dana prvog ciklusa liječenja, nakon čega slijedi 500 mg/m^2 tjelesne površine primijenjeno prvog dana svakog sljedećeg ciklusa, tijekom ukupno 6 ciklusa. Kemoterapiju treba primijeniti nakon infuzije lijeka Riximyo.

Reumatoidni artritis

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

Ciklus liječenja lijekom Riximyo čine dvije intravenske infuzije od 1000 mg. Preporučena doza lijeka Riximyo je 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a potom drugih 1000 mg intravenskom infuzijom nakon dva tjedna.

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

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

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

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

Poticanje remisije u odraslih
Preporučena doza lijeka Riximyo za poticanje remisije u odraslih bolesnika s GPA-om i MPA-om iznosi 375 mg/m^2 tjelesne površine primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna (ukupno četiri infuzije).

Terapija održavanja u odraslih
Nakon primjene lijeka Riximyo za poticanje remisije, terapiju održavanja u odraslih bolesnika s GPA-om i MPA-om treba započeti najmanje 16 tjedana nakon posljednje infuzije rituksimaba.

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

Riximyo se treba primijeniti u obliku dviju intravenskih infuzija od 500 mg u razmaku od dva tjedna, nakon čega se primjenjuje doza od 500 mg intravenskom infuzijom svakih 6 mjeseci. Bolesnici trebaju primati Riximyo najmanje 24 mjeseca nakon postizanja remisije (odsutnost kliničkih znakova i simptoma bolesti). Za bolesnike koji bi mogli biti izloženi većem riziku od relapsa liječnici trebaju razmotriti dulje trajanje terapije održavanja lijekom Riximyo (do 5 godina).

Obični pemfigus (PV)

Bolesnici koji se liječe lijekom Riximyo moraju prilikom svake infuzije dobiti karticu s upozorenjima za bolesnika.

Preporučena doza lijeka Riximyo za liječenje PV-a iznosi 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a potom se nakon dva tjedna primjenjuje druga doza od 1000 mg intravenskom infuzijom u kombinaciji s glukokortikoidima, čija se doza postupno smanjuje.

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

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

Sljedeće se infuzije smiju primijeniti najranije 16 tjedana nakon prethodne infuzije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om lijek Riximyo treba primjenjivati u kombinaciji sa sistemskim kemoterapijskim protokolom LMB (*Lymphome Malin B*) (vidjeti Tablice 1 i 2). Preporučena doza lijeka Riximyo je 375 mg/m^2 tjelesne površine, a primjenjuje se intravenskom infuzijom. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Riximyo, osim prema površini tijela.

Sigurnost i djelotvornost rituksimaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina ustanovljene su samo u indikaciji prethodno neliječenog uznapredovalog CD20 pozitivnog DLBCL-a/BL-a/B-AL-a/BLL-a. Dostupni su samo ograničeni podaci za bolesnike mlađe od 3 godine.

Riximyo se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom mlađih od 6 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1 Doziranje rituksimaba za liječenje NHL-a u pedijatrijskih bolesnika

Ciklus	**Dan liječenja**	**Pojedinosti vezane uz primjenu**
Predfaza (COP)	Rituksimab se ne primjenjuje	-
1. ciklus uvodne terapije (COPDAM1)	-2. dan (odgovara 6. danu predfaze) 1. infuzija rituksimaba	Tijekom 1. ciklusa uvodne terapije prednizon se daje kao dio ciklusa kemoterapije i treba ga primijeniti prije rituksimaba.
	1.dan 2. infuzija rituksimaba	Rituksimab se daje 48 sati nakon prve infuzije rituksimaba.
2. ciklus uvodne terapije (COPDAM2)	-2. dan 3. infuzija rituksimaba	U 2. ciklusu uvodne terapije prednizon se ne daje u vrijeme primjene rituksimaba.
	1. dan 4. infuzija rituksimaba	Rituksimab se daje 48 sati nakon treće infuzije rituksimaba.
1. ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 5. infuzija rituksimaba	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene rituksimaba.
2. ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 6. infuzija rituksimaba	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene rituksimaba.

Ciklus	Dan liječenja	Pojedinosti vezane uz primjenu
1. ciklus terapije održavanja (M1)	Od. 25. do 28. dana 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE) rituksimab se ne primjenjuje	Počinje kada se broj stanica u perifernoj krvi oporavi nakon 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE), uz ABN > 1,0 x 10^9/l i broj trombocita > 100 x 10^9/l
2. ciklus terapije održavanja (M2)	28. dan 1. ciklusa terapije održavanja (M1) rituksimab se ne primjenjuje	-
ABN = apsolutni broj neutrofila; COP = ciklofosfamid, vinkristin, prednizon; COPDAM = ciklofosfamid, vinkristin, prednizolon, doksorubicin, metotreksat; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotreksat; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), Vepesid (VP16)		

Tablica 2 Plan liječenja za NHL u pedijatrijskih bolesnika: kemoterapija koja se primjenjuje istodobno s rituksimabom

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

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

Poticanje remisije

Preporučena doza lijeka Riximyo za poticanje remisije u pedijatrijskih bolesnika s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om iznosi 375 mg/m^2 tjelesne površine, primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Riximyo u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do manje od 18 godina) ustanovljene su samo za indikacije teškog aktivnog GPA ili MPA.
Riximyo se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om zbog mogućeg nedovoljno dobrog imunosnog odgovora na pedijatrijska cjepiva protiv čestih dječjih bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem (npr. ospica, zaušnjaka, rubele i dječje paralize) (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od65 i više godina.

Način primjene

Sve indikacije

Riximyo je namijenjen za intravensku primjenu. Pripremljenu otopinu lijeka Riximyo treba primijeniti intravenskom infuzijom kroz posebnu infuzijsku liniju. Ne smije se primijeniti brzom intravenskom injekcijom niti kao bolus.

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

Blage ili umjerene reakcije na infuziju (engl. *infusion-related reaction*, IRR) (dio 4.8) obično se povlače nakon smanjenja brzine infuzije. Brzina infuzije može se povećati nakon poboljšanja simptoma.

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

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 Riximyo 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 bolesnici

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 Riximyo 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.

Odrasli bolesnici – samo ne-Hodgkinov limfom (NHL) i kronična limfocitna leukemija (KLL):

Ako bolesnici tijekom prvog ciklusa nisu iskusili štetni događaj stupnja 3 ili 4 povezan s infuzijom, u 2. ciklusu može se primijeniti infuzija s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide u trajanju od 90 minuta. Infuzija se započinje s brzinom od 20% ukupne doze u prvih 30 minuta i preostalih 80%

ukupne doze tijekom sljedećih 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju u trajanju od 90 minuta u drugom ciklusu, ista se brzina može koristiti prilikom primjene ostatka režima liječenja (do šestog ili osmog ciklusa).
Bolesnicima koji boluju od klinički značajne kardiovaskularne bolesti, uključujući aritmije, ili su ranije imali ozbiljnu infuzijsku reakciju na bilo koju prethodnu biološku terapiju ili na rituksimab, ne smije se primijeniti brža infuzija.

Reumatoidni artritis

Alternativni raspored primjene daljnjih infuzija većom brzinom

Ako bolesnici nisu razvili ozbiljnu reakciju na infuziju tijekom prve ili neke od sljedećih infuzija doze od 1000 mg lijeka Riximyo 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 tijekom prvih 30 minuta, a nastavlja brzinom od 600 mg/sat tijekom sljedećih 90 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi bržu infuziju, opisani se raspored može primijeniti i u daljnjim infuzijama.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

Teško zatajenje srca (New York Heart Association stupanj IV) ili teška nekontrolirana srčana bolest samo kod primjene za liječenje reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangitisom, mikroskopskog poliangitisa i običnog pemfigusa (vidjeti dio 4.4. za druge kardiovaskularne bolesti).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Svim bolesnicima s reumatoidnim artritisom, GPA-om, MPA-om ili PV-om koji se liječe lijekom Riximyo potrebno je uz svaku infuziju dati karticu s upozorenjima za bolesnika. Kartica sadrži važne informacije o sigurnosti za bolesnike, vezane uz potencijalno povećani rizik od infekcija, uključujući PML.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom nakon primjene rituksimaba za liječenje reumatoidnog artritisa i autoimunih bolesti (uključujući sistemski eritemski lupus [engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE] i vaskulitis) i tijekom primjene rituksimaba za liječenje NHL-a i KLL-a nakon njegova stavljanja u promet (pri čemu je većina bolesnika primala rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom ili u sklopu presađivanja hematopoetskih matičnih stanica). Bolesnici se moraju redovito nadzirati zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML. Ako se sumnja na PML, daljnju primjenu treba prekinuti dok se PML ne isključi. Liječnik treba pregledati bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološki poremećaj, i ako je tako, upućuju li možda na PML. Ako je klinički indicirano, valja razmotriti konzultaciju s neurologom.

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

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

Ako se u bolesnika razvije PML, primjena lijeka Riximyo mora se trajno obustaviti. Opažena je stabilizacija ili poboljšanje ishoda nakon ponovne uspostave funkcije imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om. Ostaje nepoznato mogu li rano otkrivanje PML-a i prekid liječenja rituksimabom dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Srčani poremećaji
U bolesnika liječenih rituksimabom pojavljivali su se angina pektoris, srčane aritmije poput undulacije i fibrilacije atrija, zatajenje srca i/ili infarkt miokarda. Stoga treba pomno nadzirati bolesnike koji u anamnezi imaju bolest srca i/ili kardiotoksičnu kemoterapiju (vidjeti reakcije na infuziju u nastavku).

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

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

Za informacije o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) vidjeti prethodni odlomak o PML-u.

Nakon primjene rituksimaba prijavljeni su slučajevi enterovirusnog meningoencefalitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Infekcije virusom hepatitisa B
U bolesnika koji su primali lijek Riximyo prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući one sa smrtnim ishodom. Većina je tih bolesnika bila izložena i citotoksičnoj kemoterapiji. Ograničeni podaci iz jednog ispitivanja u bolesnika s relapsnim/refraktornim KLL-om ukazuju da liječenje rituksimabom može također pogoršati ishod primarne infekcije hepatitisom B.

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

Lažno negativni nalazi seroloških testova na infekcije
Zbog rizika od lažno negativnih nalaza seroloških testova na infekcije, potrebno je uzeti u obzir druge dijagnostičke metode u bolesnika sa simptomima koji ukazuju na rijetku zaraznu bolest, npr. infekciju virusom zapadnog Nila i neuroboreliozu.

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

Ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija

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

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

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

Teški oblik sindroma otpuštanja citokina očituje se teškom dispnejom, često popraćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, urtikariju i angioedem. Taj sindrom može biti povezan s nekim značajkama sindroma lize tumora, primjerice hiperuricemijom, hiperkalijemijom, hipokalcijemijom, hiperfosfatemijom, akutnim zatajenjem bubrega, povišenom razinom laktat dehidrogenaze (LDH), kao i s akutnim zatajenjem dišnog sustava i smrću. Akutno zatajenje dišnog sustava mogu pratiti poremećaji kao što su infiltracija plućnog intersticija ili edem pluća, koji su vidljivi na radiografskoj snimci grudnog koša. Taj se sindrom često javlja u roku od jednog do dva sata nakon početka primjene prve infuzije. Bolesnici s ranijom respiratornom insuficijencijom ili oni s tumorskim infiltratom na plućima imaju povećan rizik za lošiji ishod te ih treba liječiti s povećanim oprezom.

U bolesnika u kojih se pojavi teški oblik sindroma otpuštanja citokina mora se odmah prekinuti primjena infuzije (vidjeti dio 4.2) i primijeniti agresivno simptomatsko liječenje. Budući da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti pogoršanje, takvi se bolesnici moraju pažljivo nadzirati sve dok se sindrom lize tumora i plućni infiltrat ne riješe ili povuku. Daljnje liječenje bolesnika nakon nestanka svih znakova i simptoma rijetko je rezultiralo ponavljanjem teškog oblika sindroma otpuštanja citokina.

Bolesnike s velikom zahvaćenošću tumorom ili visokim brojem (≥ 25 x 109/l) cirkulirajućih zloćudnih stanica, kao što su bolesnici s KLL-om, u kojih može postojati povećan rizik od osobito teškog sindroma otpuštanja citokina, treba liječiti uz izniman oprez. Te bolesnike treba vrlo pažljivo nadzirati tijekom cijeloga trajanja prve infuzije. U tih bolesnika treba razmotriti smanjenje brzine infuzije pri primjeni prve doze ili raspodjelu doziranja u dva dana tijekom prvog ciklusa, ali i bilo kojeg sljedećeg ciklusa ako je broj limfocita i dalje > 25 x 109/l.

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

Nakon intravenske primjene proteina bolesnicima prijavljene su anafilaktičke i druge reakcije preosjetljivosti. Za razliku od sindroma otpuštanja citokina, prave reakcije preosjetljivosti obično se pojavljuju nekoliko minuta nakon početka infuzije. Lijekovi za liječenje reakcija preosjetljivosti, kao što su epinefrin (adrenalin), antihistaminici i glukokortikoidi, moraju biti dostupni za brzu primjenu u slučaju alergijske reakcije tijekom primjene lijeka Riximyo.

Klinička slika anafilaksije može nalikovati kliničkoj slici sindroma otpuštanja citokina (opisan prethodno). Reakcije koje se pripisuju preosjetljivosti prijavljene su rjeđe od onih vezanih uz otpuštanje citokina.

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

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

Hematološke toksičnosti
Iako Riximyo primijenjen u monoterapiji nema mijelosupresivan učinak, potreban je oprez kada se razmatra liječenje bolesnika s brojem neutrofila < 1,5 x 109/l i/ili brojem trombocita < 75 x 109/l jer je kliničko iskustvo u liječenju takvih bolesnika ograničeno. Riximyo je primijenjen u 21 bolesnika s autolognom transplantacijom koštane srži i drugim rizičnim skupinama bolesnika s pretpostavljenom smanjenom funkcijom koštane srži, a da nije došlo do mijelotoksičnosti.

Tijekom terapije lijekom Riximyo potrebno je redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku, uključujući broj neutrofila i trombocita.

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

Srednja vrijednost titara antitijela na niz antigena (Streptococcus pneumoniae, influenca tipa A, zaušnjaci, rubela, varičela) prije terapije održala se najmanje 6 mjeseci nakon liječenja lijekom Riximyo.

Pedijatrijska populacija
Dostupni su samo ograničeni podaci za bolesnike mlađe od 3 godine. Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

<u>Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA) i obični pemfigus (PV)</u>

<u>Bolesnici s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni metotreksatom</u>
Primjena rituksimaba ne preporučuje se u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom jer nije utvrđen povoljan omjer koristi i rizika.

<u>Reakcije povezane s infuzijom (IRR)</u>
Rituksimab se povezuje s IRR-ima koji mogu biti posljedica otpuštanja citokina i/ili drugih kemijskih medijatora.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Kod reumatoidnog artritisa je većina infuzijskih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima bila blage do umjerene težine. Najčešći simptomi bile su alergijske reakcije, kao što su glavobolja, svrbež, iritacija grla, navale crvenila, osip, urtikarija, hipertenzija i vrućica. Općenito je udio bolesnika koji su imali neku reakciju povezanu s infuzijom bio veći nakon prve infuzije nego nakon druge infuzije u bilo kojem ciklusu liječenja. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom smanjivala se u daljnjim ciklusima (vidjeti dio 4.8). Prijavljene reakcije obično su se povukle nakon smanjenja brzine infuzije ili prekida infuzije rituksimaba te primjene antipiretika, antihistaminika i povremeno kisika, intravenske primjene otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije ili bronhodilatatora te, po potrebi, glukokortikoida. Bolesnike s postojećim srčanim tegobama i one koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima treba strogo nadzirati. Ovisno o težini infuzijske reakcije i potrebnim intervencijama valja privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka Riximyo. 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 tijekom primjene lijeka Riximyo.

Nema podataka o sigurnosti rituksimaba u bolesnika s umjerenim zatajenjem srca (NYHA stupanj III) ili teškom, nekontroliranom bolešću srca i krvnih žila. U bolesnika liječenih rituksimabom primijećena je pojava simptoma već postojeće ishemijske bolesti srca, poput angine pektoris te fibrilacija i undulacija atrija. Stoga se u bolesnika s anamnezom srčanih poremećaja i onih koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima prije liječenja lijekom Riximyo, mora razmotriti rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija kao posljedice reakcije na infuziju te ih se mora pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Budući da tijekom infuzije rituksimaba može doći do hipotenzije, treba razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivnih lijekova 12 sati prije primjene infuzije lijeka Riximyo.

IRR-i u bolesnika s GPA-om, MPA-om i PV-om podudarale su se s onima opaženima u bolesnika s reumatoidnim artritisom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Odgođena neutropenija
Treba određivati neutrofile u krvi prije svakog ciklusa lijeka Riximyo, redovito tijekom najdulje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja te po pojavi znakova ili simptoma infekcije (vidjeti dio 4.8).

Imunizacija
Liječnici trebaju provjeriti bolesnikov status cijepljenja, a bolesnici po mogućnosti trebaju primiti sva cjepiva predviđena važećim smjernicama o cijepljenju prije početka terapije lijekom Riximyo. Cijepljenje treba dovršiti najmanje 4 tjedna prije prve primjene lijeka Riximyo.

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

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

Sveukupno iskustvo s ponavljanim ciklusima rituksimaba tijekom godine dana u liječenju reumatoidnog artritisa pokazalo je da su udjeli bolesnika s pozitivnim titrom antitijela protiv *S.*

pneumoniae, influence, zaušnjaka, rubele, varičele i toksoida tetanusa općenito bili slični udjelima na početku liječenja.

Istodobna/sekvencijska primjena drugih DMARD-ova u liječenju reumatoidnog artritisa
Istodobna primjena lijeka Riximyo i antireumatskih lijekova koji nisu navedeni u poglavljima o indikaciji i doziranju za reumatoidni artritis se ne preporučuje.

Ograničeni supodatci iz kliničkih ispitivanja pa se ne možeu potpunosti procijeniti sigurnost sekvencijske primjene drugih DMARD-ova (uključujući TNF-inhibitore i ostale biološke lijekove) nakon rituksimaba (vidjeti dio 4.5). Dostupni podaci pokazuju da je stopa klinički značajnih infekcija nepromijenjena kada se ti lijekovi primjenjuju u bolesnika koji su prethodno liječeni rituksimabom. Ipak, bolesnike je potrebno pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi infekcije ako se nakon terapije rituksimabom koriste biološki lijekovi i/ili DMARD-ovi.

Zloćudne bolesti
Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Međutim, trenutno 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 podležećom autoimunom bolešću.

Pomoćne tvari

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

Ovaj lijek sadrži 7,0 mg polisorbata 80 (E 433) po bočici od 10 ml i 35,0 mg polisorbata 80 (E 433) po bočici od 50 ml, što odgovara 0,7 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

U bolesnika s KLL-om čini se da istodobna primjena rituksimaba nije utjecala na farmakokinetiku fludarabina niti ciklofosfamida. Isto tako, nije uočeno da fludarabin i ciklofosfamid utječu na farmakokinetiku rituksimaba.

Istodobna primjena s metrotreksatom nije imala utjecaja na farmakokinetiku rituksimaba u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena
Zbog dugog vremena zadržavanja rituksimaba u bolesnika s deplecijom B-stanica, žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom i 12 mjeseci nakon terapije lijekom Riximyo.

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljičnu barijeru.

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

Dojenje

Ograničeni podaci o izlučivanju rituksimaba u majčino mlijeko ukazuju na vrlo niske koncentracije rituksimaba u mlijeku (relativna doza u 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 tijekom 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 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju rituksimaba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, iako farmakološka aktivnost i dosad prijavljene nuspojave ukazuju na to da rituksimab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Iskustva s primjenom u ne-Hodgkinovu limfomu (NHL) i kroničnoj limfocitnoj leukemiji (KLL) u odraslih

Sažetak sigurnosnog profila

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

Najčešće opažene nuspojave u bolesnika liječenih rituksimabom bile su reakcije povezane s infuzijom, koje su se u većine bolesnika 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 tijekom kliničkih ispitivanja u približno 30-55 % bolesnika s NHL-om te u 30-50 % bolesnika tijekom kliničkog ispitivanja bolesnika s KLL-om.

Najčešće prijavljene ili opažene ozbiljne nuspojave bile su:
- reakcije povezane s infuzijom (uključujući sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora), vidjeti dio 4.4
- infekcije, vidjeti dio 4.4
- kardiovaskularni događaji, vidjeti dio 4.4.

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

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava prijavljenih pri primjeni rituksimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom sažeta je u Tablici 3 Kategorije učestalosti definirane su kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000) i vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

Tablica 3 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s NHL-om i KLL-om koji su rituksimab primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji s kemoterapijom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije, virusne infekcije, +bronhitis	sepsa, +upala pluća, +febrilna infekcija, +herpes zoster, +infekcija dišnog sustava, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, +akutni bronhitis, +sinusitis, hepatitis B[1]		ozbiljne virusne infekcije[2], *pneumocystis jirovecii*	PML	enterovirusni meningoencefalitis[2, 3]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, +febrilna neutropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	poremećaji koagulacije, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadentopatija		prolazno povećanje serumske razine IgM-a[4]	odgođena neutropenija[4]
Poremećaji imunološkog sustava	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 prehrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećana razina LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski poremećaji			depresija, nervoza			

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava		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]
Srčani poremećaji		[+]infarkt miokarda[5, 7], aritmija, [+]fibrilacija atrija, tahikardija, [+]srčani poremećaj	[+]zatajenje lijeve klijetke, [+]supraventrikularna tahikardija, [+]ventrikularna tahikardija, [+]angina, [+]ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji[5, 7]	zatajenje srca[5, 7]	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklastični vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam[5], bolest dišnog sustava, bol u prsima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhiolitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća[8]	zatajenje dišnog sustava[5]	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestinalna perforacija[8]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip, [+]alopecija	urtikarija, znojenje, noćno znojenje, [+]poremećaj kože			teške bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)[8]	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		hipertonija, mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega[5]	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, navale crvenila, malaksalost, sindrom prehlade, +umor, +drhtavica, +zatajenje više organa[5]	bol na mjestu infuzije			
Pretrage	smanjene razine IgG-a					

Za svaku se nuspojavu izračun učestalosti temelji na reakcijama svih stupnjeva težine (od blagih do teških), osim za nuspojave označene znakom „+“, za koje se izračun učestalosti temelji samo na teškim reakcijama (stupanj ≥ 3 prema općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak). Prijavljena je samo najveća učestalost primijećena tijekom ispitivanja.

[1] Uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost se temelji na R-FC režimu u relapsnom/refraktornom KLL-u

[2] Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.

[3] Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

[4] Vidjeti i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku.

[5] Vidjeti i dio o reakcijama povezanima 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 rituksimabom.

[7] Primijećeno najčešće u bolesnika s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotoksičnom kemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom.

[8] Obuhvaća slučajeve sa smrtnim ishodom.

Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja, no njihova je incidencija bila slična ili manja u skupinama koje su primale rituksimab u odnosu na kontrolne skupine: hematotoksičnost, neutropenijska infekcija, infekcija mokraćnih putova, poremećaj osjeta, vrućica.

Znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije povezane s infuzijom prijavljeni su u više od 50 % bolesnika u kliničkim ispitivanjima, a uglavnom su primijećeni za vrijeme prve infuzije, obično tijekom prvih sat ili dva. Simptomi su najčešće obuhvaćali vrućicu, zimicu i tresavicu. Ostali simptomi obuhvaćali su navalu crvenila, angioedem, bronhospazam, povraćanje, mučninu, urtikariju/osip, umor, glavobolju, iritaciju grla, rinitis, svrbež, bol, tahikardiju, hipertenziju, hipotenziju, dispneju, dispepsiju, asteniju te obilježja sindroma lize tumora. Teške reakcije povezane s infuzijom (npr. bronhospazam i hipotenzija) pojavile su se u najviše 12 % slučajeva.Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima bile su infarkt miokarda, fibrilacija atrija, plućni edem i akutna reverzibilna trombocitopenija. Pogoršanja već postojećih srčanih bolesti, npr. angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca, ili teški srčani poremećaji (zatajenje srca, infarkt miokarda, fibrilacija atrija), plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina, zatajenje bubrega i zatajenje dišnog sustava 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-stanica u oko 70-80 % bolesnika, ali se povezuje sa smanjenom razinom serumskih imunoglobulina samo kod malog broja bolesnika.

Lokalizirane infekcije kandidom te herpes zoster u randomiziranim su ispitivanjima prijavljeni s većom incidencijom u skupinama koje su primale rituksimab. Teške infekcije prijavljene su u oko 4 % bolesnika liječenih monoterapijom rituksimabom. Tijekom terapije održavanja rituksimabom u trajanju do 2 godine primijećena je veća sveukupna učestalost infekcija, uključujući infekcije stupnja 3 i 4, u usporedbi s opservacijskom skupinom. Nije zabilježena kumulativna toksičnost u smislu infekcija prijavljenih tijekom dvogodišnje terapije. Nadalje, tijekom liječenja rituksimabom prijavljene su druge ozbiljne virusne infekcije, bilo da se radi o novima, reaktivaciji ili egzacerbaciji postojećih infekcija, od kojih su neke imale smrtni ishod. Većina je bolesnika primala rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom ili u sklopu presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Primjeri takvih ozbiljnih virusnih infekcija su infekcije izazvane herpes virusima (*citomegalovirus, varičela zoster virus i herpes simpleks virus*), *JC virusom* (progresivna multifokalna leukoencefalopatija [PML]), enterovirusom (meningoencefalitis) te virusom hepatitisa C (vidjeti dio 4.4). Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih u bolesnika koji su primali rituksimab u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom. U bolesnika s relapsnim/refraktornim KLL-om incidencija hepatitis B infekcije stupnja 3/4 (reaktivacija i primarna infekcija) iznosila je 2 % kod primjene R-FC terapije u odnosu na 0 % kod primjene FC terapije. Progresija Kaposijeva sarkoma primijećena je u bolesnika izloženih rituksimabu koji su imali Kaposijev sarkom prije početka liječenja. Ovi su se slučajevi pojavili kod liječenja u neodobrenim indikacijama, a većina je bolesnika bila HIV pozitivna.

Hematološke nuspojave
U kliničkim ispitivanjima primjene rituksimaba u monoterapiji kroz 4 tjedna hematološki poremećaji su se pojavili u manjeg broja bolesnika i obično su bili blagi i reverzibilni. Teška neutropenija (stupanj 3/4) prijavljena je u 4,2 %, anemija u 1,1 %, a trombocitopenija u 1,7 % bolesnika. Tijekom terapije održavanja rituksimabom u trajanju do najviše dvije godine leukopenija (5 % u odnosu na 2 %, stupanj 3/4) i neutropenija (10 % u odnosu na 4 %, stupanj 3/4) su prijavljene učestalije nego u opservacijskoj skupini. Incidencija trombocitopenije bila je niska (< 1 %, stupanj 3/4) i nije se razlikovala između dviju skupina. Za vrijeme liječenja u ispitivanjima rituksimaba u kombinaciji s kemoterapijom obično su s većom učestalošću u usporedbi s primjenom samo kemoterapije prijavljene: leukopenija stupnja 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 KLL-u) i pancitopenija (R-FC 3 % u odnosu na FC 1 % u prethodno neliječenom KLL-u). Međutim, veća incidencija neutropenije u bolesnika liječenih rituksimabom i kemoterapijom nije bila povezana s većom incidencijom infekcija i infestacija u usporedbi s bolesnicima liječenima samo kemoterapijom. Ispitivanjima prethodno neliječenog i relapsnog/refraktornog KLL-a utvrdilo se da je u do 25 % bolesnika koji su primali R-FC neutropenija bila produljena (definirano kao broj neutrofila koji je ostao niži od 1×10^9/l između 24. i 42. dana od posljednje doze) ili se pojavila kasnije (definirano kao broj neutrofila niži od 1×10^9/l nakon više od 42 dana od posljednje doze u bolesnika koji ranije nisu imali produljenu neutropeniju ili u 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 tjedna od posljednje infuzije rituksimaba. U ispitivanju prve linije liječenja KLL-a, bolesnici u stadiju C bolesti prema Binetovoj klasifikaciji koji su primali R-FC imali su više nuspojava u usporedbi s onima koji su primali FC (R-FC 83 % u odnosu na FC 71 %). U ispitivanju relapsnog/refraktornog KLL-a trombocitopenija stupnja 3/4 prijavljena je u 11 % bolesnika u skupini koja je primala R-FC u usporedbi s 9 % bolesnika u skupini koja je primala FC.

U ispitivanjima primjene rituksimaba u bolesnika s Waldenstromovom makroglobulinemijom primijećena su prolazna povećanja serumske razine IgM-a nakon početka liječenja, što može biti

povezano s hiperviskoznošću i srodnim simptomima. Prolazno povećanje razine IgM-a obično se vratilo barem na početnu razinu u roku od 4 mjeseca.

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

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

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

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

Probavni poremećaji
U bolesnika koji su primali rituksimab za liječenje NHL-a zabilježene su gastrointestinalne perforacije, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. U većini tih slučajeva rituksimab je primijenjen u kombinaciji s kemoterapijom.

Razine IgG-a
U kliničkom ispitivanju terapije održavanja rituksimabom u relapsnom/refraktornom folikularnom limfomu, medijan vrijednosti IgG-a nakon početne terapije bio je ispod donje granice normalnih vrijednosti (< 7 g/l) i u opservacijskoj skupini i u skupini koja je primala rituksimab. U opservacijskoj se skupini medijan vrijednosti IgG-a potom povisio iznad donje granice normalnih vrijednosti, dok je u skupini koja je primala rituksimab ostao nepromijenjen. Udio bolesnika s razinom IgG-a ispod donje granice normalnih vrijednosti bio je oko 60 % u skupini koja je primala rituksimab tijekom

cjelokupnog dvogodišnjeg razdoblja liječenja, dok se u opservacijskoj skupini smanjio (36 % nakon 2 godine).

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

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

Podskupine bolesnika – monoterapija rituksimabom

Starije osobe (65 i više godina)
Incidencija nuspojava svih stupnjeva i nuspojava stupnja 3/4 bila je slična u starijih i mlađih bolesnika (ispod 65 godina).

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

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

Podskupine bolesnika – liječenje rituksimabom u kombinaciji

Starije osobe (65 i više godina)
Incidencija hematoloških i limfatičkih nuspojava stupnja 3/4 bila je veća u starijih bolesnika u usporedbi s mlađim bolesnicima (ispod 65 godina) s prethodno neliječenim ili relapsnim/refraktornim KLL-om.

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

Sažetak sigurnosnog profila

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

Ukupno je 309 pedijatrijskih bolesnika primilo rituksimab i bilo uključeno u populaciju za analizu sigurnosti. Pedijatrijski bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala kemoterapiju LMB u kombinaciji s rituksimabom ili oni uključeni u dio ispitivanja sa samo jednom skupinom primali su rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 tjelesne površine te su primili ukupno šest intravenskih infuzija rituksimaba (po dvije tijekom svakoga od dvaju ciklusa uvodne terapije i po jednu tijekom svakoga od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB).

Sigurnosni profil rituksimaba u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om u načelu je s obzirom na vrstu, prirodu i težinu nuspojava odgovarao poznatom sigurnosnom profilu opaženom u odraslih bolesnika s NHL-om i KLL-om. Dodavanje rituksimaba kemoterapiji dovelo je do povećanog rizika od nekih događaja, uključujući infekcije (uključujući sepsu), u odnosu na liječenje samo kemoterapijom.

Iskustva s primjenom u reumatoidnom artritisu

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su popisane u Tablici 4. Kategorije učestalosti definirane su kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

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. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom bile su manje česte (0,5 % bolesnika) i pretežno su uočene tijekom početnog ciklusa. Uz nuspojave rituksimaba zabilježene u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.4) i reakcija nalik serumskoj bolesti.

Tablica 4 Sažetak nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali rituksimab

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova, infekcije mokraćnih putova	bronhitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B	ozbiljna virusna infekcija[1, 2], enterovirusni meningoencefalitis[2,]
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija[2]		odgođena neutropenija[4]	reakcija nalik serumskoj bolesti	
Poremećaji imunološkog sustava	[5]reakcije povezane s infuzijom		[5]reakcije povezane s infuzijom (generalizirani			

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**<u>Nepoznato</u>**
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	(hipertenzija, mučnina, osip, vrućica, svrbež, urtikarija, iritacija grla, navale vrućine, hipotenzija, rinitis, tresavica, tahikardija, umor, bol u ustima i ždrijelu, periferni edem, eritem)		edem, bronhospazam, piskanje, edem larinksa, angioneurotski edem, opći svrbež, anafilaksija, anafilaktoidna reakcija)			
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolesterolemija				
Psihijatrijski poremećaji		depresija, tjeskoba				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija, migrena, omaglica, išijas				
Srčani poremećaji				angina pektoris, fibrilacija atrija, zatajenje srca, infarkt miokarda	undulacija atrija	
Poremećaji probavnog sustava		dispepsija, proljev, gastroezofagealni refluks, vrijed usta, bol u gornjem abdomenu				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom[7]	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija/bol u kostima i mišićima, osteoartritis, burzitis				

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Pretrage	snižene razine IgM-a[6]	snižene razine IgG-a[6]				

[1] Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.
[2] Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.
[3] Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju laboratorijskih vrijednosti prikupljenih tijekom rutinskih laboratorijskihkontrola u kliničkim ispitivanjima.
[4] Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet.
[5] Reakcije koje se javljaju tijekom ili u roku od 24 sata od infuzije. Vidjeti i dio o reakcijama povezanima s infuzijom u nastavku. Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti kao posljedica preosjetljivosti i/ili mehanizma djelovanja.
[6] Uključuje opažanja zabilježena tijekom 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 tijekom prvih 6 mjeseci, a potom se smanjivala. Za to su uglavnom zaslužne reakcije povezane s infuzijom (najčešće tijekom prvog ciklusa liječenja), egzacerbacija reumatoidnog artritisa i infekcije, jer su se sve one javljale češće tijekom 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 Tablicu 4). Od 3189 bolesnika liječenih rituksimabom njih je 1135 (36 %) imalo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom, a 733/3189 (23 %) bolesnika imalo je reakciju povezanu s infuzijom nakon prve infuzije pri prvom izlaganju rituksimabu. Incidencija pojave reakcija povezanih s infuzijom smanjuje se u svim narednim infuzijama. Manje od 1 % (17/3189) bolesnika u kliničkim ispitivanjima imalo je ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene reakcije povezane s infuzijom 4. stupnja prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria*, CTC) kao ni smrtni slučajevi povezani s infuzijom. Udio događaja 3. stupnja prema CTC kriterijima i reakcija povezanih s infuzijom koje su dovele do prekida liječenja smanjivao se nakon svakog ciklusa i takvi su događaji bili su rijetki od 3. ciklusa nadalje. Prethodna intravenska primjena glukokortikoida značajno je smanjila incidenciju i težinu reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom.

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

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

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su ozbiljne virusne infekcije u bolesnika s reumatoidnim artritisom 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 eritemski lupus i vaskulitis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<u>Iskustva s primjenom kod granulomatoze s poliangitisom (GPA) i mikroskopskog poliangitisa (MPA)</u>

<u>Ukupan sigurnosni profil lijeka Riximyo u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji imaju GPA/MPA temelji se na podacima o bolesnicima iz 3 klinička ispitivanja i na praćenju nakon stavljanja lijeka u promet.</u>

Poticanje remisije u odraslih (1. ispitivanje kod GPA/MPA)
U 1. ispitivanju kod GPA/MPA 99 odraslih bolesnika bilo je liječeno rituksimabom (375 mg/m^2, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna) i glukokortikoidima za poticanje remisije GPA i MPA (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave iz 1. ispitivanja kod GPA/MPA navedene u Tablici 5 uz kategoriju učestalosti „često“ ili „vrlo često“ svi su štetni događaji koji su se javili s incidencijom od ≥ 5 % u skupini koja je primala rituksimab i s većom učestalošću nego u usporednoj skupini.

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

Tablica 5 Nuspojave koje su u 6 mjeseci nastupile u ≥ 5 % odraslih bolesnika koji su primali rituksimab u 1. ispitivanju kod GPA/MPA (rituksimab n=99) i koje su se pojavile s većom učestalošću nego u usporednoj skupini ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije		infekcija mokraćnih putova, bronhitis, herpes zoster, nazofaringitis	ozbiljna virusna infekcija[1,2], enterovirusni meningoencefalitis[1]
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		sindrom otpuštanja citokina	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkalijemija	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, tremor		
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	navale crvenila	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj, dispneja, epistaksa	kongestija nosa	
Poremećaji probavnog sustava	proljev	dispepsija, konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi mišića, artralgija, bol u leđima	mišićna slabost, bol u kostima i mišićima, bol u udovima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Pretrage		snižene razine hemoglobina	
[1] Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. [2] Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.			

Terapija održavanja u odraslih (2. ispitivanje kod GPA/MPA)
U 2. kliničkom ispitivanju kod GPA/MPA ukupno je 57 odraslih bolesnika s teškim aktivnim GPA-om i MPA-om primalo rituksimab za održavanje remisije (vidjeti dio 5.1).

Tablica 6 Nuspojave koje su nastupile u ≥ 5 % odraslih bolesnika koji su primali rituksimab u 2. ispitivanju kod GPA/MPA (rituksimab n=57) koje su se javile s većom učestalošću nego u usporednoj skupini ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bronhitis	rinitis	ozbiljna virusna infekcija[1,2], enterovirusni meningoencefalitis[1]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	
Poremećaji probavnog sustava		proljev	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, bolest nalik gripi, periferni edem	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom[3]		
[1] Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. [2] Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku. [3] Pojedinosti o reakcijama povezanima s infuzijom navedene su u odlomku „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 iMPA. Ukupno je 4 % bolesnika u skupini liječenoj rituksimabom imalo štetne događaje koji su doveli do prekida liječenja. Većina štetnih događaja u skupini bolesnika liječenih rituksimabom bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Ni u jednog bolesnika u skupini 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 (3. ispitivanje kod GPA/MPA)
U dugoročnom opservacijskom ispitivanju sigurnosti 97 bolesnika s GPA-om iMPA-om primalo je rituksimab (srednja vrijednost broja infuzija: 8 [raspon: 1 - 28]) tijekom razdoblja do 4 godine, sukladno standardnoj praksi i odluci njihovih liječnika. Ukupan sigurnosni profil podudarao se s dobro poznatim sigurnosnim profilom rituksimaba kod RA i GPA iMPA te nije prijavljena nijedna nova nuspojava.

Pedijatrijska populacija
Provedeno je otvoreno, neusporedno ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih bolesnika s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om. Cjelokupno razdoblje ispitivanja sastojalo se od 6-mjesečne faze poticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 4,5 godina. Tijekom faze praćenja rituksimab se primjenjivao prema odluci ispitivača (17 od 25 bolesnika primilo je dodatno liječenje rituksimabom). Bolesnici su mogli istodobno primati i drugu imunosupresijsku terapiju (vidjeti dio 5.1).

Nuspojavama su se smatrali štetni događaji čija je incidencija bila ≥ 10%, a koji su uključivali: infekcije (17 bolesnika [68%] u fazi poticanja remisije; 23 bolesnika [92%] tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja), reakcije na infuziju (15 bolesnika [60%] u fazi poticanja remisije; 17 bolesnika [68%] tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja) i mučnina (4 bolesnika [16%] u fazi poticanja remisije; 5 bolesnika [20%] tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja).

Sigurnosni profil rituksimaba tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja bio je u skladu s onim prijavljenim tijekom faze poticanja remisije.

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

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom
U 1. ispitivanju kod GPA/MPA (ispitivanje primjene lijeka za poticanje remisije u odraslih osoba) reakcije povezane s infuzijom definirale 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 bolesnika liječenih rituksimabom 12 (12 %) imalo je barem jednu reakciju povezanu s infuzijom. Sve su infuzijske reakcije bile 1. ili 2. stupnja prema CTC kriterijima. Najčešće infuzijske reakcije bile su sindrom otpuštanja citokina, navale crvenila, iritacija grla i tremor. Rituksimab se primjenjivao u kombinaciji s intravenskim glukokortikoidima, što može smanjiti incidenciju i težinu tih događaja.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA (ispitivanje primjene lijeka za terapiju održavanja u odraslih osoba) 7/57 (12 %) bolesnika u skupini liječenoj rituksimabom imalo je najmanje jednu reakciju povezanu s infuzijom. Incidencija simptoma reakcija povezanih s infuzijom bila je najveća tijekom 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 dišnog sustava, prsišta i sredoprsja te poremećajima kože i potkožnog tkiva.

U kliničkom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika s GPA-om ili MPA-om reakcije na infuziju prvenstveno su zabilježene kod prve infuzije (8 bolesnika [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 tijekom faze poticanja remisije bili su: glavobolja, osip, rinoreja i pireksija (8% za svaki simptom). Opaženi simptomi reakcija na infuziju bili su slični poznatim simptomima u odraslih bolesnika s GPA-om ili MPA-om liječenih rituksimabom. Većina je reakcija na infuziju bila 1. i 2. stupnja težine, a prijavljene su i dvije reakcije na infuziju 3. stupnja koje nisu bile ozbiljne. Nije zabilježena nijedna reakcija na infuziju 4. ili 5. stupnja. U jednog je bolesnika prijavljena jedna ozbiljna reakcija na infuziju 2. stupnja težine (generalizirani edem koji se povukao uz liječenje) (vidjeti dio 4.4).

Infekcije
U 1. ispitivanju kod GPA/MPA ukupna stopa infekcija iznosila je približno 237 na 100 bolesnik-godina (95 % CI 197 - 285) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene i uglavnom su obuhvaćale infekcije gornjih dišnih putova, herpes zoster i infekcije mokraćnih putova. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je približno 25 na 100 bolesnik-godina.

Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u skupini koja je primala rituksimab bila je upala pluća, s učestalošću od 4 %.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA infekcije su zabilježene u 30/57 (53 %) bolesnika liječenih rituksimabom. Incidencija infekcija svih stupanja težine bila je slična u obje liječene skupine. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene težine. Najčešće infekcije u skupini liječenoj rituksimabom uključivale su infekcije gornjih dišnih putova, gastroenteritis, infekcije mokraćnih putova i herpes zoster. Incidencija ozbiljnih infekcija bila je slična u obje liječene skupine (približno 12 %). Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u skupini liječenoj rituksimabom bila je blagi ili umjereni bronhitis.

U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo pedijatrijske bolesnike s teškim aktivnim GPA-om i MPA-om, 91% prijavljenih infekcija nije bilo ozbiljno, a njih 90% bilo je blage do umjerene težine. Najčešće infekcije tijekom cijelog razdoblja ispitivanja bile su: infekcije gornjih dišnih putova (48%), gripa (24%), konjunktivitis (20%), nazofaringitis (20%), infekcije donjih dišnih putova (16%), sinusitis (16%), virusne infekcije gornjih dišnih putova (16%), infekcija uha (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%) i infekcija mokraćnih putova (12%). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 7 bolesnika (28%), a uključivale su: gripu (2 bolesnika [8%]) i infekciju donjih dišnih putova (2 bolesnika [8%]), kao najčešće prijavljene događaje.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su ozbiljne virusne infekcije u bolesnika s GPA/MPA liječenih rituksimabom.

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

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

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

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

Reaktivacija hepatitisa B
U bolesnika s GPA-om i MPA-om koji su primali rituksimab nakon njegova stavljanja u promet prijavljen je malen broj slučajeva reaktivacije hepatitisa B, ponekad sa smrtnim ishodom.

Hipogamaglobulinemija
U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s GPA-om i MPA-om liječenih rituksimabom opažena je hipogamaglobulinemija (IgA, IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti).

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA su nakon 6 mjeseci u skupini koja je primala rituksimab vrijednosti IgA, IgG i IgM bile snižene u 27 %, 58 % odnosno 51 % bolesnika koji su na početku ispitivanja imali normalne vrijednosti imunoglobulina, u usporedbi s 25 %, 50 % odnosno 46 % bolesnika u skupini

koja je primala ciklofosfamid. Stopa svih infekcija i ozbiljnih infekcija nije se povećala nakon nastupa niskih vrijednosti IgA, IgG ili IgM.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA ni u jednom trenutku nisu opažene klinički značajne razlike između dviju liječenih skupina kao ni sniženja vrijednosti ukupnog imunoglobulina, IgG, IgM ni IgA.
U kliničkom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja 3/25 (12%) bolesnika prijavilo je hipogamaglobulinemiju, a 18 bolesnika (72%) imalo je dugotrajno (koje su se definirale kao razine Ig-a ispod donje granice normale tijekom najmanje 4 mjeseca) niske razine IgG-a (među njima je 15 bolesnika imalo i dugotrajno niske razine IgM-a).

Tri su bolesnika primila intravensku terapiju imunoglobulinima. Na temelju ograničenih podataka ne mogu se donijeti čvrsti zaključci o tome jesu li dugotrajno niske razine IgG-a i IgM-a i dovele do povećanog rizika od ozbiljne infekcije u tih bolesnika. Nisu poznate posljedice dugotrajne deplecije B-stanica u pedijatrijskih bolesnika.

Neutropenija
U 1. ispitivanju kod GPA/MPA u 24 % bolesnika koji su primali rituksimab (jedan ciklus) i 23 % bolesnika u skupini liječenoj ciklofosfamidom razvila se neutropenija 3. ili višeg stupnja prema CTC kriterijima. Neutropenija nije bila povezana s opaženim porastom ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih rituksimabom.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA incidencija neutropenije svih stupanja iznosila je 0 % u bolesnika liječenih rituksimabom te 5 % u bolesnika liječenih azatioprinom.

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

Iskustva s primjenom u slučaju običnog pemfigusa

Ukupan sigurnosni profil lijeka Riximyo kod običnog pemfigusa temelji se na podacima o bolesnicima iz 2 klinička ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

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

Sigurnosni profil rituksimaba u kombinaciji s kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida u liječenju bolesnika s PV-om ispitivao se u randomiziranom, kontroliranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 među bolesnicima s pemfigusom, u kojem je 38 bolesnika s PV-om bilo randomizirano u skupinu liječenu rituksimabom (1. ispitivanje kod PV-a). Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu rituksimabom primili su početnu dozu od 1000 mg intravenski na 1. dan ispitivanja i drugu dozu od 1000 mg intravenski na 15. dan ispitivanja. Doze održavanja od 500 mg intravenski primijenjenesu u 12. i 18. mjesecu. Bolesnici su mogli primiti dozu od 1000 mg intravenski u trenutku relapsa (vidjeti dio 5.1).

U 2. ispitivanju kod PV-a, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, multicentrično ispitivanje kontrolirano aktivnim usporednim lijekom, u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost rituksimaba u odnosu na mofetilmikofenolat (MMF) u bolesnika s umjerenim do teškim PV-om kojima je bilo potrebno peroralno liječenje kortikosteroidima, 67 bolesnika s PV-om bilo je liječeno rituksimabom (početna doza od 1000 mg intravenski na 1. dan ispitivanja i druga doza od 1000 mg intravenski na 15. dan ispitivanja, koja je ponovno primijenjena u 24. i 26. tjednu) tijekom do 52 tjedna (vidjeti dio 5.1).

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

Tablični prikaz nuspojava zabilježenih u 1. i 2. ispitivanju kod PV-a ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave iz 1. i 2. ispitivanja kod PV-a svrstane u kategoriju učestalosti „često“ ili „vrlo često“ navedene su u Tablici 7. U 1. ispitivanju kod PV-a nuspojave su se definirale kao štetni događaji čija je stopa među bolesnicima s PV-om liječenima rituksimabom iznosila ≥ 5 % i za koje je apsolutna razlika u incidenciji između skupine liječene rituksimabom i skupine liječene standardnom dozom prednizona iznosila ≥ 2 % do 24. mjeseca. U 1. ispitivanju kod PV-a nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. U 2. ispitivanju kod PV-a nuspojave su se definirale kao štetni događaji koji su se javili u ≥ 5% bolesnika u skupini liječenoj rituksimabom za koje je ocijenjeno da su povezani s liječenjem.

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

Tablica 7 Nuspojave zabilježene u bolesnika s PV-om liječenih rituksimabom u 1. ispitivanju kod PV-a (do 24. mjeseca) i u 2. ispitivanju kod PV-a (do 52. tjedna) ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova	infekcija virusom herpesa herpes zoster oralni herpes konjunktivitis nazofaringitis oralna kandidijaza infekcija mokraćnih putova	ozbiljna virusna infekcija[1, 2] enterovirusni meningoencefalitis[1]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		kožni papilom	
Psihijatrijski poremećaji	perzistentan depresivni poremećaj	velika depresija razdražljivost	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	
Srčani poremećaji		tahikardija	
Poremećaji probavnog sustava		bol u gornjem dijelu abdomena	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	pruritus urtikarija poremećaj kože	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u kostima i mišićima artralgija bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor astenija pireksija	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom[3]		

[1] Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.
[2] Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.
[3] Reakcije povezane s infuzijom u 1. ispitivanju kod PV-a uključivale su simptome prijavljene pri sljedećem planiranom posjetu nakon svake infuzije te nuspojave koje su se javile na dan primjene infuzije ili jedan dan nakon njezine primjene. Najčešći simptomi reakcija povezanih s infuzijom/preporučeni pojmovi u 1. ispitivanju kod PV-a uključivali su glavobolju, zimicu, visok krvni tlak, mučninu, asteniju i bol.

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

Opis odabranih nuspojava

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

U 2. ispitivanju kod PV-a reakcije povezane s infuzijom prvenstveno su se javljale kod prve infuzije i njihova se učestalost smanjivala s daljnjim infuzijama: udio bolesnika 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. U 11/15 bolesnika koji su doživjeli najmanje jednu reakciju povezanu s infuzijom te su reakcije bile 1. ili 2. stupnja težine. U 4/15 bolesnika prijavljene su reakcije na infuziju ≥ 3. stupnja, koje su dovele do prekida liječenja rituksimabom, a u tri od ta četiri bolesnika reakcije na infuziju bile su ozbiljne (opasne po život). Ozbiljne reakcije na infuziju javile su se pri prvoj (2 bolesnika) ili drugoj (1 bolesnik) infuziji te su se povukle uz simptomatsko liječenje.

Infekcije
U 1. ispitivanju kod PV-a infekcije povezane s liječenjem zabilježene su u 14 bolesnika (37 %) u skupini liječenoj rituksimabom te 15 bolesnika (42 %) u skupini liječenoj standardnom dozom prednizona. Najčešće infekcije u skupini koja je primala rituksimab bile su herpes simplex i herpes zoster, bronhitis, infekcije mokraćnih putova, gljivične infekcije te konjunktivitis. U 3 bolesnika (8 %) iz skupine liječene rituksimabom zabilježeno je ukupno 5 ozbiljnih infekcija (pneumonija koju je prouzročio *Pneumocystis jirovecii*, infektivna tromboza, infekcija intervertebralnog diska, plućna infekcija, stafilokokna sepsa), dok je u skupini liječenoj standardnom dozom prednizona ozbiljnu infekciju (pneumoniju koju je prouzročio *Pneumocystis jirovecii*) imao jedan bolesnik (3 %).

U 2. ispitivanju kod PV-a infekcije su se javile u 42 bolesnika (62,7%) liječenih rituksimabom Najčešće infekcije u skupini liječenoj rituksimabom bile su infekcije gornjih dišnih putova, nazofaringitis, oralna kandidijaza i infekcija mokraćnih putova. Šest bolesnika (9%) u skupini liječenoj rituksimabom imalo je ozbiljne infekcije.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su ozbiljne virusne infekcije u bolesnika s PV-om liječenih rituksimabom.

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

U 2. ispitivanju kod PV-a često su opažene niske razine IgG-a, a vrlo su često zabilježene i niske razine IgM-a; međutim, nije bilo dokaza povećanog rizika od ozbiljnih infekcija nakon razvoja niske razine IgG-a ili IgM-a.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja u ljudi dostupno je ograničeno iskustvo s primjenom većih doza intravenske formulacije rituksimaba od odobrenih. Najviša do sada ispitivana intravenska doza rituksimaba u ljudi iznosi 5000 mg (2250 mg/m^2), a testirana je u sklopu ispitivanja postupnog povećanja doze u bolesnika s KLL-om. Nisu uočeni dodatni sigurnosni signali.

U bolesnika u kojih dođe do predoziranja treba odmah prekinuti infuziju i pomno ih nadzirati.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka; ATK oznaka: L01FA01

Mehanizam djelovanja

Riximyo je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

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

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

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

Farmakodinamički učinci

Broj perifernih B-stanica nakon primjene prve doze rituksimaba smanjio se ispod granice normale. U bolesnika liječenih zbog hematoloških zloćudnih bolesti obnova B-stanica počela je unutar 6 mjeseci od liječenja te su se vratile na normalnu razinu unutar 12 mjeseci nakon završetka liječenja, iako u nekih bolesnika to može trajati dulje (do medijana vremena obnove od 23 mjeseca nakon uvođenja liječenja). U oboljelih od reumatoidnog artritisa uočena je trenutna deplecija B-stanica u perifernoj krvi nakon dvije infuzije od 1000 mg rituksimaba u razmaku od 14 dana. Broj B-stanica u perifernoj krvi počinje se povećavati od 24. tjedna, a dokaz repopulacije stanica u većine se bolesnika zamjećuje do 40. tjedna, pri monoterapiji rituksimabom i u kombinaciji s metotreksatom. Malen udio bolesnika imao je dugotrajnu depleciju perifernih B stanica u trajanju od 2 godine ili više nakon posljednje doze rituksimaba. U bolesnika s GPA-om i MPA-om broj perifernih B stanica smanjio se na < 10 stanica/µl nakon dvije tjedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 i održao na toj razini u većine bolesnika do trenutka mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Većina je bolesnika (81 %) pokazala znakove povrata B stanica, uz vrijednosti od > 10 stanica/µl do 12. mjeseca, što se povećalo na 87 % bolesnika do 18. mjeseca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost u liječenju ne-Hodgkinova limfoma (NHL) i kronične limfocitne leukemije (KLL)

Folikularni limfom

Monoterapija

Početno liječenje, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna
U pivotalnom je ispitivanju 166 bolesnika s relapsnim ili kemorezistentnim, nisko malignim ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna. Stopa ukupnog odgovora na liječenje (engl. *overall response rate*, ORR) u populaciji svih randomiziranih bolesnika (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 djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR). U bolesnika koji su odgovorili na liječenje procijenjeni medijan vremena do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP) iznosio je 13,0 mjeseci. Analizom podskupina pokazalo se da je ORR bio veći u bolesnika s histološkim podtipovima IWF B, C i D u odnosu na podtip IWF A (58 % u odnosu na 12 %), veći u bolesnika u kojih je najdulji promjer najvećih lezija bio < 5 cm u odnosu na > 7 cm (53 % u odnosu na 38 %) i veći u bolesnika u relapsu koji su odgovorili na kemoterapiju u odnosu na kemorezistentne bolesnike (definirane trajanjem odgovora < 3 mjeseca) u relapsu (50 % u odnosu na 22 %). ORR u bolesnika prethodno liječenih autolognom transplantacijom koštane srži iznosio je 78 % u odnosu na 43 % u bolesnika koji nisu bili podvrgnuti tom postupku. Dob, spol, stupanj zloćudnosti limfoma, početna dijagnoza, prisutnost ili odsutnost proširenosti tumora, normalan ili povišeni LDH i ekstranodalna bolest nisu (prema Fisherovom testu vjerojatnosti) statistički značajno utjecali na odgovor na liječenje rituksimabom. Statistički značajna korelacija zamijećena je između stopa odgovora i zahvaćenosti koštane srži. Odgovor je bio prisutan u 40 % bolesnika sa zahvaćenošću koštane srži, u odnosu na 59 % bolesnika u kojih nije bila zahvaćena koštana srž (p = 0,0186). Ovaj nalaz nije potvrđen stupnjevitom logističkom regresijskom analizom u kojoj su sljedeći faktori identificirani kao prognostički: histološka vrsta, pozitivnost na bcl-2 na početku liječenja, rezistencija na posljednju kemoterapiju i proširenost tumora.

Početno liječenje, jedanput tjedno tijekom 8 tjedana
U multicentričnom, nekomparativnom ispitivanju, 37 bolesnika s relapsnim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti primilo je rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom osam tjedana. ORR je iznosio 57 % (95 % CI 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %), a procijenjeni medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje bio je 19,4 mjeseci (raspon od 5,3 do 38,9 mjeseci).

Početno liječenje, prošireni tumor, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna

U objedinjenim podacima iz tri ispitivanja 39 bolesnika s relapsnim ili kemorezistentnim proširenim ne-Hodgkinovim limfomom (promjer jedne lezije ≥ 10 cm) niskog stupnja malignosti ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo je rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna. ORR je iznosio 36 % (95 % CI 21 % - 51 %; CR 3 %, PR 33 %), a medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje 9,6 mjeseci (raspon od 4,5 do 26,8 mjeseci).

Ponovno liječenje, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna
U multicentričnom nekomparativnom ispitivanju je 58 bolesnika s relapsnim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti, u kojih je postignut očekivan klinički odgovor na prethodno liječenje rituksimabom, ponovno liječeno rituksimabom u dozi od 375 mg/m^2 putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna. Tri su bolesnika već primila dva ciklusa liječenja rituksimabom prije uključivanja u ispitivanje te su u ispitivanju bila podvrgnuta trećem ciklusu liječenja. Dva su bolesnika u ispitivanju dvaput primila ponovljeno liječenje. U 60 ponovljenih liječenja u ispitivanju ORR je iznosio 38 % (95 % CI 26 % - 51 %; CR 10 %, PR 28 %), a procijenjeni medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje 17,8 mjeseci (raspon 5,4 - 26,6 mjeseci). To je povoljnije u odnosu na TTP postignut nakon prethodnog ciklusa liječenja rituksimabom (12,4 mjeseca).

Početno liječenje u kombinaciji s kemoterapijom

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

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

Rezultati drugih triju randomiziranih ispitivanja u kojima je rituksimab primjenjivan u kombinaciji s kemoterapijskim režimom koji nije bio CVP (CHOP, MCP, CHVP / interferon alfa) također su pokazali značajno poboljšanje stopa odgovora, parametara ovisnih o vremenu te ukupnog preživljenja. Najvažniji rezultati svih četiriju ispitivanja sažeti su u Tablici 8.

Tablica 8 Sažetak najvažnijih rezultata četiriju randomiziranih ispitivanja faze III u kojima se procjenjivala korist liječenja folikularnog limfoma rituksimabom u kombinaciji s različitim režimima kemoterapije

Ispitivanje	Liječenje, N	Medijan praćenja, mjeseci	ORR, %	CR, %	Medijan TTF/PFS/EFS, mjeseci	stope OS, %
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Medijan TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 mjeseca 71,1 80,9 p = 0,029

Ispitivanje	Liječenje, N	Medijan praćenja, mjeseci	ORR, %	CR, %	Medijan TTF/PFS/EFS, mjeseci	stope OS, %
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Medijan TTF: 2,6 godina Nije dostignuto p < 0,001	18 mjeseci 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Medijan PFS: 28,8 Nije dostignuto p < 0,0001	48 mjeseci 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	Medijan EFS: 36 Nije dostignuto p < 0,0001	42 mjeseca 84 91 p = 0,029

EFS – preživljenje bez pojave događaja (engl. *Event Free Survival*)
TTP – vrijeme do progresije bolesti ili smrti (engl. *Time to progression or death*)
PFS – preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival*)
TTF – vrijeme do prestanka učinka liječenja (engl. *Time to Treatment Failure*)
stope OS – stope preživljenja u trenutku analize (engl. *Overall Survival rates*)

Terapija održavanja

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

Unaprijed utvrđena primarna analiza provedena je nakon medijana promatranja od 25 mjeseci od randomizacije terapija održavanja rituksimabom u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom dovela je do klinički i statistički značajnog poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, tj. preživljenju bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača, u usporedbi s opservacijskom skupinom (Tablica 9).

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

Podaci prikupljeni tijekom produljenog praćenja bolesnika u ispitivanju (medijan praćenja 9 godina) potvrdili su dugoročnu korist terapije održavanja rituksimabom s obzirom na PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tablica 9).

Tablica 9 Pregled rezultata djelotvornosti terapije održavanja rituksimabom u odnosu na opservacijsku skupinu u primarnoj analizi prema planu ispitivanja i nakon medijana od 9 godina praćenja (završna analiza)

	Primarna analiza (medijan praćenja: 25 mjeseci)		**Završna analiza (medijan praćenja: 9,0 godina)**	
	Opservacijska skupina N = 513	**Rituksimab N = 505**	**Opservacijska skupina N = 513**	**Rituksimab N = 505**
Primarna djelotvornost				
Preživljenje bez progresije bolesti (medijan)	ND	ND	4,06 godina	10,49 godina
log-rang p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
omjer hazarda (95 % CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
smanjenje rizika	50 %		39 %	
Sekundarna djelotvornost				
Ukupno preživljenje (medijan)	ND	ND	ND	ND
log-rang p-vrijednost	0,7246		0,7948	
omjer hazarda (95 % CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
smanjenje rizika	11 %		-6 %	
Preživljenje bez pojave događaja (medijan)	38 mjeseci	ND	4,04 godine	9,25 godina
log-rang p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
omjer hazarda (95 % CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
smanjenje rizika	46 %		36 %	
TNLT (medijan)	ND	ND	6,11 godina	ND
log-rang p-vrijednost	0,0003		< 0,0001	
<omjer hazarda (95 % CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
smanjenje rizika	39 %		34 %	
TNCT (medijan)	ND	ND	9,32 godine	ND
log-rang p-vrijednost	0,0011		0,0004	
omjer hazarda (95 % CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
smanjenje rizika	40 %		39 %	
Stopa ukupnog odgovora*	55 %	74 %	61 %	79 %
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	< 0,0001		< 0,0001	
omjer 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 temelje se na medijanu praćenja od 73 mjeseca.
ND: nije dosegnuto u trenutku prekida kliničkog promatranja; TNCT: vrijeme do sljedeće kemoterapije; TNLT: vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma.

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

Folikularni limfom u relapsu/refraktorni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III, 465 bolesnika s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom randomizirano je u prvom koraku u skupinu koja je primala početno liječenje CHOP-om (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin,

prednizolon; n = 231) odnosno u skupinu koja je primala rituksimab u kombinaciji s CHOP-om (R-CHOP, n = 234). Dvije su terapijske skupine bile dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Ukupno je 334 bolesnika u kojih je nakon indukcijske terapije došlo do potpune ili djelomične remisije u drugom koraku randomizirano u skupinu koja je primala terapiju održavanja rituksimabom (n = 167) ili u opservacijsku skupinu (n = 167). Terapija održavanja rituksimabom sastojala se od primjene jedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 tjelesne površine svaka tri mjeseca do progresije bolesti ili najdulje dvije godine.

Konačna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve bolesnike randomizirane u oba dijela ispitivanja. Nakon medijana vremena promatranja od 31 mjeseca za bolesnike randomizirane u indukcijsku fazu, R-CHOP je u usporedbi s CHOP-om znatno poboljšao ishod bolesti u bolesnika s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10 Indukcijska faza: pregled rezultata djelotvornosti CHOP-a i R-CHOP-a (medijan vremena promatranja je 31 mjesec)

	CHOP	R-CHOP	p-vrijednost	Smanjenje rizika[1)]
Primarna djelotvornost				
ORR[2)]	74 %	87 %	0,0003	ND
CR[2)]	16 %	29 %	0,0005	ND
PR[2)]	58 %	58 %	0,9449	ND

[1)] Procjene su izračunate prema omjerima hazarda

[2)] Zadnji tumorski odgovor koji je procijenio ispitivač. "Primarni" statistički test za "odgovor" bio je trend test: CR u odnosu na PR u odnosu na izostanak odgovora (p < 0,0001)

Skraćenice: ND: nije dostupno, ORR: stopa ukupnog odgovora na liječenje, CR: potpun odgovor, PR: djelomičan odgovor

Za bolesnike randomizirane u fazu održavanja u ovom ispitivanju medijan vremena promatranja bio je 28 mjeseci od randomizacije u tu fazu. Terapija održavanja 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 usporedbi s opservacijskom skupinom (p < 0,0001, log-rang test). Medijan PFS-a iznosio je 42,2 mjeseca u skupini koja je primala terapiju održavanja rituksimabom u usporedbi s 14,3 mjeseca u opservacijskoj skupini. Coxova regresijska analiza pokazala je da terapija održavanja rituksimabom smanjuje rizik od progresije bolesti i smrti za 61 % u usporedbi s opservacijskom skupinom (95 % CI 45 % - 72 %). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, stope bez progresije bolesti nakon 12 mjeseci iznosile su 78 % u skupini koja je primala terapiju održavanja rituksimabom u usporedbi s 57 % u opservacijskoj skupini. Analiza ukupnog preživljenja potvrdila je značajnu korist terapije održavanja rituksimabom u odnosu na opservacijsku skupinu (p = 0,0039, log-rang test). Terapija održavanja rituksimabom smanjila je rizik od smrti za 56 % (95 % CI 22 % - 75 %).

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

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	Opservacijska skupina (N = 167)	Rituksimab (N = 167)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0039	56 %
Vrijeme do novog liječenja limfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Preživljenje bez bolesti[a]	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analiza podskupina PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS				
CHOP	ND	ND	0,0348	55 %
R-CHOP	ND	ND	0,0482	56 %

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

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

Difuzni B-velikostanični ne-Hodgkinov limfom u odraslih bolesnika

U randomiziranom otvorenom ispitivanju ukupno je 399 prethodno neliječenih starijih bolesnika (u dobi od 60 do 80 godina) s difuznim limfomom velikih B-stanica primalo standardnu CHOP kemoterapiju (ciklofosfamid 750 mg/m^2, doksorubicin 50 mg/m^2, vinkristin 1,4 mg/m^2 do najviše 2 mg prvog dana liječenja te prednizolon 40 mg/m^2/dan od prvog do petog dana liječenja) svaka 3 tjedna u osam ciklusa liječenja, ili rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 u kombinaciji s CHOP kemoterapijom (R-CHOP). Rituksimab je primijenjen prvog dana ciklusa liječenja.

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

prednost liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om (p = 0,0071), što predstavlja smanjenje rizika za 32 %.

Analiza svih sekundarnih parametara (stope odgovora, preživljenja bez progresije bolesti, preživljenja bez bolesti, trajanja odgovora) potvrdila je pozitivan učinak liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om. Ukupna stopa odgovora nakon osmog ciklusa iznosila je 76,2 % u skupini liječenoj R-CHOP-om, a 62,4 % u skupini liječenoj CHOP-om (p = 0,0028). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46 %, a rizik od relapsa za 51 %. U svim podskupinama bolesnika (s obzirom na spol, dob, dobno prilagođen međunarodni prognostički indeks (engl. *International Prognostic Index*, IPI), Ann Arbor stadij, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), koncentraciju β2-mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ekstranodalna sijela, zahvaćenost koštane srži) omjer hazarda za preživljenje bez događaja (R-CHOP u odnosu na CHOP) bio je manji od 0,83, a za ukupno preživljenje manji od 0,95. Liječenje R-CHOP-om dovelo je do poboljšanja ishoda i za visokorizične i za niskorizične bolesnike prema dobno prilagođenom međunarodnom prognostičkom indeksu.

Klinički laboratorijski nalazi

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

Kronična limfocitna leukemija (KLL)

U dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja ukupno je 817 prethodno neliječenih bolesnika i 552 bolesnika s relapsnim/refraktornim KLL-om randomizirano da primaju FC kemoterapiju (fludarabin 25 mg/m^2, ciklofosfamid 250 mg/m^2, prva tri dana) svaka 4 tjedna kroz 6 ciklusa, ili rituksimab u kombinaciji s FC kemoterapijom (R-FC). Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m^2 u prvom ciklusu jedan dan prije kemoterapije i u dozi od 500 mg/m^2 prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Bolesnici su isključeni iz ispitivanja relapsnog/refraktornog KLL-a ako su prethodno liječeni monoklonskim antitijelima, ili ako nisu odgovorili (nisu postigli djelomičnu remisiju tijekom najmanje šest mjeseci) na fludarabin ili bilo koji nukleozidni analog. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je ukupno 810 bolesnika (403 R-FC, 407 FC) u ispitivanju prve linije liječenja (Tablica 12a i Tablica 12b) i 552 bolesnika (276 R-FC, 276 FC) u ispitivanju relapsne/refraktorne bolesti (Tablica 13).

U ispitivanju u prvoj liniji liječenja, nakon medijana promatranja od 48,1 mjeseca, medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio je 55 mjeseci u R-FC skupini i 33 mjeseca u FC skupini (p < 0,0001, log-rang test). Analiza ukupnog preživljenja pokazala je značajnu korist R-FC terapije u odnosu na primjenu samo FC kemoterapije (p = 0,0319, log-rang test) (Tablica 12a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se opažala u većini podskupina bolesnika analiziranih prema početnom riziku bolesti (Binet stadiji A-C) (Tablica 12b).

Tablica 12a Prva linija liječenja KLL-a
Pregled rezultata djelotvornosti za rituksimab + FC u odnosu na samo FC (medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec)

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

Stopa odgovora i CR stope analizirani su pomoću hi-kvadrat testa. ND: nije dostignuto; n.p.: nije primjenjivo
*: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR, nPR ili PR
**: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Tablica 12b Prva linija liječenja KLL-a
Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije bolesti prema Binetovom stadiju (ITT populacija) – medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec

Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	Broj bolesnika		Omjer hazarda (95 % CI)	p-vrijednost (Waldov test, bez prilagođavanja)
	FC	R-FC		
Binet stadij A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadij B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet stadij C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: interval pouzdanosti

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

Tablica 13 Liječenje relapsnog/refraktornog KLL-a – pregled rezultata djelotvornosti za rituksimab + FC u odnosu na samo FC (medijan vremena promatranja je 25,3 mjeseca)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Ukupno preživljenje	51,9	ND	0,2874	17 %
Preživljenje bez događaja	19,3	28,7	0,0002	36 %
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.p.
CR stope	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.p.
Trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	−6 %
Vrijeme do novog liječenja KLL-a	34,2	ND	0,0024	35 %

Stopa odgovora i CR stope analizirani su pomoću hi-kvadrat testa.
*: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR, nPR ili PR; ND: nije dostignuto; n.p.: nije primjenjivo
**: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

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

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

Pedijatrijska populacija

Provedeno je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje kemoterapije LMB (*Lymphome Malin B*) (kortikosteroidi, vinkristin, ciklofosfamid, visokodozni metotreksat, citarabin, doksorubicin, etopozid i trojna intratekalna terapija [metotreksat/citarabin/kortikosteroid]) primijenjene samostalno ili u kombinaciji s rituksimabom u pedijatrijskih bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om. Uznapredovala bolest definira se kao bolest stadija III praćena povišenim vrijednostima LDH (LDH > 2 puta iznad gornje granice normale za odrasle osobe prema kriterijima ustanove), bilo koja bolest stadija IV ili B-AL. Bolesnici su bili randomizirani za primanje kemoterapije LMB ili šest intravenskih infuzija rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 tjelesne površine u kombinaciji s kemoterapijom LMB (po dvije tijekom svakoga od dvaju ciklusa uvodne terapije i po jednu tijekom svakoga od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB). Ukupno je u analize djelotvornosti bilo uključeno 328 randomiziranih bolesnika, među kojima je jedan bolesnik mlađi od 3 godine primao rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom LMB.
Obje liječene skupine – LMB (kemoterapija LMB) i R-LMB (kemoterapija LMB u kombinaciji s rituksimabom) – bile su dobro ujednačene s obzirom na početne značajke. Medijan dobi bolesnika iznosio je 7 godina u skupini koja je primala LMB i 8 godina u onoj koja je primala R-LMB. Približno polovica bolesnika pripadala je skupini B (50,6% onih iz skupine koja je primala LMB i 49,4% bolesnika iz skupine koja je primala R-LMB), 39,6% bolesnika iz obje skupine pripadalo je

skupini C1, a 9,8% onih koji su primali LMB i 11,0% onih koji su primali R-LMB pripadalo je skupini C3. Prema Murphyjevoj klasifikaciji za određivanje stadija bolesti, većina bolesnika imala je ili BL stadija III (45,7% u skupini koja je primala LMB i 43,4% onih u skupini koja je primala R-LMB) ili B-AL koji nije zahvaćao SŽS (21,3% u skupini koja je primala LMB i 24,4% onih u skupini koja je primala R-LMB). U manje od polovice bolesnika (45,1% u obje skupine) bolest je zahvaćala koštanu srž, a kod većine bolesnika (72,6% u skupini koja je primala LMB i 73,2% onih u skupini koja je primala R-LMB) nije zahvaćala SŽS. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je EFS, pri čemu se događaj definirao kao progresija bolesti, relaps, druga zloćudna bolest, smrt zbog bilo kojeg uzroka ili izostanak odgovora utvrđen pronalaženjem rezidualnih vijabilnih stanica nakon drugog ciklusa protokola CYVE, ovisno o tome što je nastupilo prvo. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i potpuna remisija.

U trenutku provođenja unaprijed specificirane interim analize nakon medijana praćenja od približno godinu dana opaženo je klinički značajno poboljšanje EFS-a kao primarne mjere ishoda, čija je procijenjena 1-godišnja stopa iznosila 94,2% (95% CI: 88,5% - 97,2%) u skupini 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 neovisnog povjerenstva za praćenje podataka utemeljene na tom rezultatu, randomizacija je obustavljena i bolesnicima koji su primali LMB dopušteno je da prijeđu u drugu skupinu kako bi primali rituksimab.

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

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

Analizirani parametar	**LMB (N = 164)**	**R-LMB (N=164)**
EFS	28 događaja	10 događaja
	Jednostrana p-vrijednost prema log-rang testu: 0,0006	
	Prilagođeni Coxov HR: 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
3-godišnje stope EFS-a	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 smrtnih slučajeva	8 smrtnih slučajeva
	Jednostrana p-vrijednost prema log-rang testu: 0.0061	
	Prilagođeni Coxov HR: 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
3-godišnje stope OS-a	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
Stopa potpune remisije	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rituksimaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s folikularnim limfomom i KLL-om te u pedijatrijskoj

populaciji djece mlađe od 6 mjeseci s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost u liječenju reumatoidnog artritisa

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

Ispitivanje 1 obuhvatilo je 517 bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedno ili više liječenja TNF-inhibitorima ili ih nisu podnosili. Uključeni bolesnici su bolovali od aktivnog reumatoidnog artritisa, dijagnosticiranog prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Rituksimab su primali u obliku dvije zasebne intravenske infuzije u razmaku od 15 dana. Bolesnici su intravenskom infuzijom primili 2 × 1000 mg rituksimaba ili placebo u kombinaciji s metotreksatom. Svi su bolesnici istodobno peroralno primali prednizon u dozi od 60 mg od 2. do 7. dana te u dozi od 30 mg od 8. do 14. dana nakon prve infuzije. Primarna mjera ishoda bila je ustanoviti udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 do 24. tjedna. Bolesnici su praćeni dulje od 24 tjedna radi utvrđivanja dugoročnih mjera ishoda, uključivo i radiološku procjenu u 56. i 104. tjednu. Tijekom tog razdoblja 81 % bolesnika iz skupine koja je prvotno primala placebo je, prema protokolu za otvoreno produljenje ispitivanja, od 24. do 56. tjedna primalo rituksimab.

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

Ishodi ispitivanja aktivnosti bolesti
Rituksimab je u kombinaciji s metotreksatom znatno povećao udio bolesnika koji su postigli najmanje 20 %-tno poboljšanje ACR rezultata u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 15). U svim je razvojnim ispitivanjima korist liječenja za bolesnike bila slična, neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj površini, rasi, broju prethodnih liječenja i stanju bolesti.

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

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

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

† Ishod nakon 24 tjedna
Značajna razlika u odnosu na placebo + metotreksat u trenutku primarne mjere ishoda: ***$p \leq 0,0001$

U bolesnika liječenih rituksimabom u kombinaciji s metotreksatom došlo je do značajno većeg smanjenja aktivnosti bolesti (DAS28, od engl. *Disease Activity Score*) nego u bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 15). Slično tomu, dobar do umjeren EULAR (engl. *European League Against Rheumatism*) odgovor postiglo je znatno više bolesnika liječenih rituksimabom i metotreksatom nego onih koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 15).

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

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

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

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

150 bolesnika prvotno nasumično raspodijeljenih u skupinu koja je primala placebo + metotreksat u Ispitivanju 1 primilo je barem jedan ciklus terapije rituksimab + metotreksat do kraja jedne godine ispitivanja * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Skraćenica: NZ, nije značajno

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

Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života
U bolesnika liječenih rituksimabom uočeno je značajno smanjenje indeksa nesposobnosti (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI) i umora (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-Fatigue) u odnosu na bolesnike liječene samo metotreksatom. Udio bolesnika liječenih rituksimabom koji su pokazivali minimalnu klinički značajnu razliku (engl. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) u HAQ-DI (definirano kao smanjenje pojedinačnog ukupnog rezultata za > 0,22) bio je veći nego udio takvih bolesnika koji su primali samo metotreksat (Tablica 17).

Značajno poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje također je potvrđeno značajnim poboljšanjem rezultata fizičkog zdravlja (engl. *Physical Health Score*, PHS) i mentalnog zdravlja (engl. *Mental Health Score*, MHS) dobivenih upitnikom SF-36. Nadalje, značajno je veći udio bolesnika postigao MCID za ove rezultate (Tablica 17).

Tablica 17 Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života u 24. tjednu u Ispitivanju 1

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

† Ishod nakon 24 tjedna
Značajna razlika u odnosu na placebo u primarnoj vremenskoj točki: *p < 0,05, **p < 0,001, ***p ≤ 0,0001
MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

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

Ishodi djelotvornosti u bolesnika liječenih rituksimabom analizirani su na temelju statusa autoantitijela prije početka liječenja. Bolesnici koji su bili seropozitivni na RF i/ili anti-CCP na početku liječenja u 24. su tjednu imali značajno veću vjerojatnost da će postići odgovor ACR20 i ACR50 u usporedbi sa seronegativnim bolesnicima (p = 0,0312 i p = 0,0096) (Tablica 18). Ti su nalazi ponovljeni u 48. tjednu, kada je seropozitivnost na autoantitijela također uzrokovala značajno veću vjerojatnost postizanja odgovora ACR70. Seropozitivni bolesnici imali su 2-3 puta veću vjerojatnost postizanja ACR odgovora u 48. tjednu nego seronegativni bolesnici. Seropozitivni bolesnici također su pokazali značajno veće smanjenje indeksa DAS28-ESR (engl. *Eritrocite Sedimentation Rate*) u usporedbi sa seronegativnim bolesnicima (Slika 1).

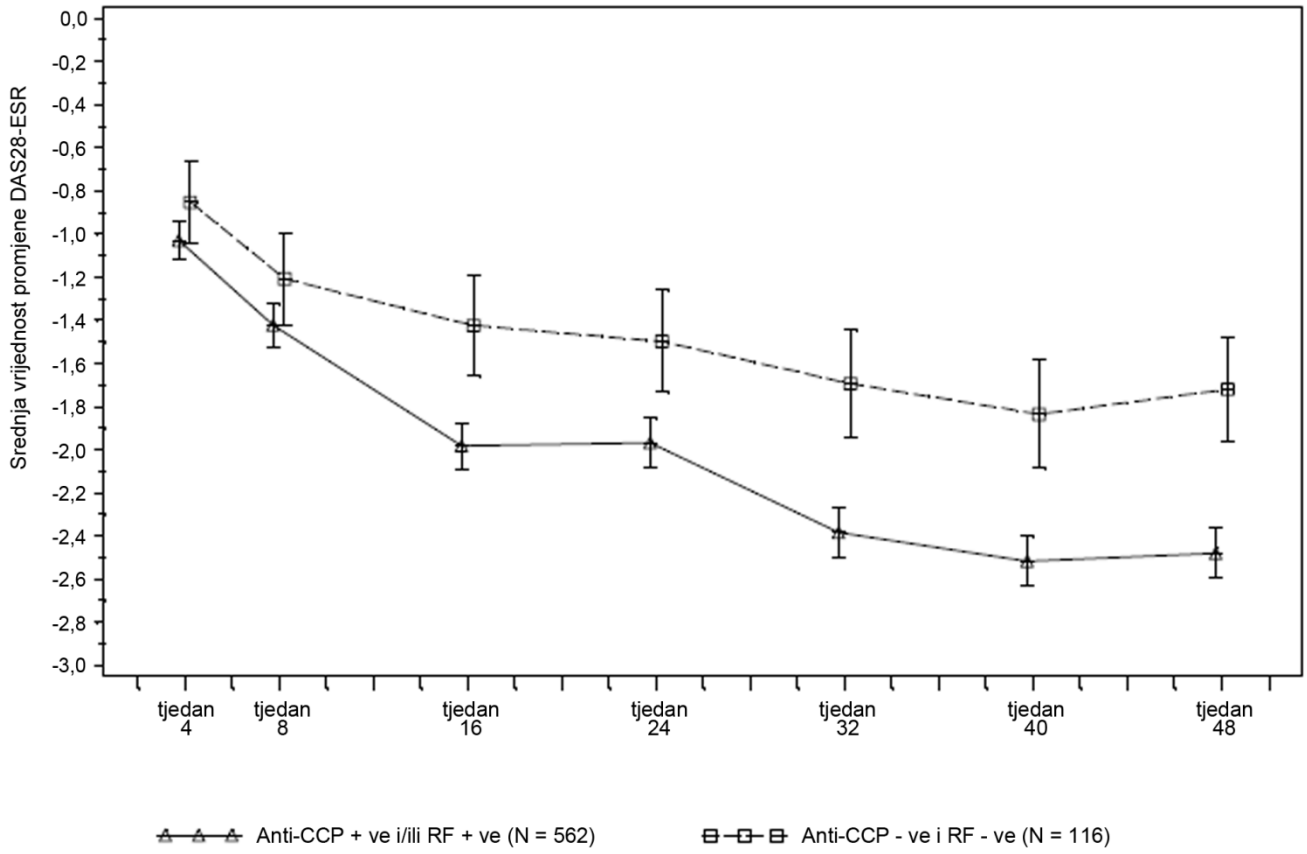
Tablica 18 Sažetak djelotvornosti prema početnom statusu autoantitijela

	24. tjedan		**48. tjedan**	
	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

	24. tjedan		48. tjedan	
	Seropozitivni (n = 514)	**Seronegativni (n = 106)**	**Seropozitivni (n = 506)**	**Seronegativni (n = 101)**
Srednja vrijednost promjene DAS28-ESR indeksa	−1,97**	−1,50	−2,48***	−1,72

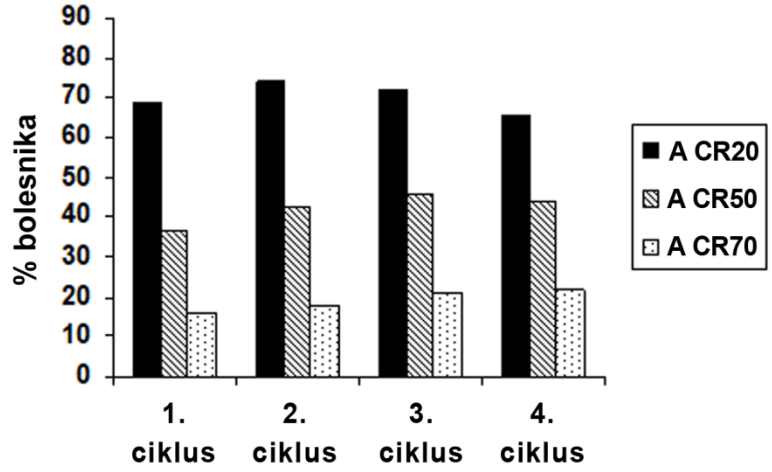
Razine značajnosti definirane su kao *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001

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



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

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



Klinički laboratorijski nalazi

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Terapija za poticanje remisije u odraslih
U 1. ispitivanju kod GPA/MPA ukupno je 197 bolesnika u dobi od 15 ili više godina s teškim aktivnim GPA-om (75 %) i MPA-om (24 %) sudjelovalo i bilo liječeno u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju neinferiornosti.

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

Primarna mjera ishoda bilo je postizanje potpune remisije nakon 6 mjeseci, definirano kao BVAS/WG indeks 0 (Birmingham Vasculitis Activity Score za Wegenerovu granulomatozu) i bez primjene glukokortikoida. Prethodno postavljena granica neinferiornosti za razliku između terapija bila je 20 %. Ispitivanje je pokazalo neinferiornost rituksimaba u odnosu na ciklofosfamid u postizanju potpune remisije nakon 6 mjeseci (Tablica 19).

Djelotvornost je opažena i u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i u bolesnika s relapsnom bolešću (Tablica 20).

Tablica 19 Postotak odraslih bolesnika koji su postigli potpunu remisiju nakon 6 mjeseci (populacija predviđena za liječenje [*])

	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 %) veća od prethodno postavljene granice neinferiornosti (−20 %).
[b] Razina pouzdanosti od 95,1 % odražava dodatni alfa od 0,001 koji uzima u obzir privremenu analizu djelotvornosti.

Tablica 20 Potpuna remisija nakon 6 mjeseci prema statusu bolesti

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

Za bolesnike za koje nedostaju podaci primjenjuje se pretpostavka najgoreg slučaja

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

Laboratorijski nalazi
Ukupno je 23/99 (23 %) bolesnika liječenih rituksimabom u ispitivanju poticanja remisije do 18. mjeseca bilo pozitivno na antitijela na lijek. Niti jedan od 99 bolesnika liječenih rituksimabom nije bio pozitivan na antitijela na lijek pri probiru. Nije opažen primjetan trend ni negativan utjecaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ni djelotvornost u ispitivanju primjene lijeka za poticanje remisije.

Terapija za održavanje remisije u odraslih
Ukupno 117 bolesnika (88 bolesnika 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 bolesnika) ili rituksimaba (58 bolesnika) u prospektivnom, multicentričnom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju. Uključeni su bolesnici bili u dobi od 21 do 75 godina i imali su novodijagnosticiranu ili relapsnu bolest koja je bila u potpunoj remisiji nakon liječenja glukokortikoidima u kombinaciji s pulsnom terapijom ciklofosfamidom. Većina je bolesnika bila ANCA-pozitivna pri dijagnozi ili tijekom bolesti te je imala histološki potvrđen nekrotizirajući

vaskulitis malih krvnih žila i klinički fenotip GPA ili MPA, ANCA vaskulitis ograničen na bubrege ili oboje.

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

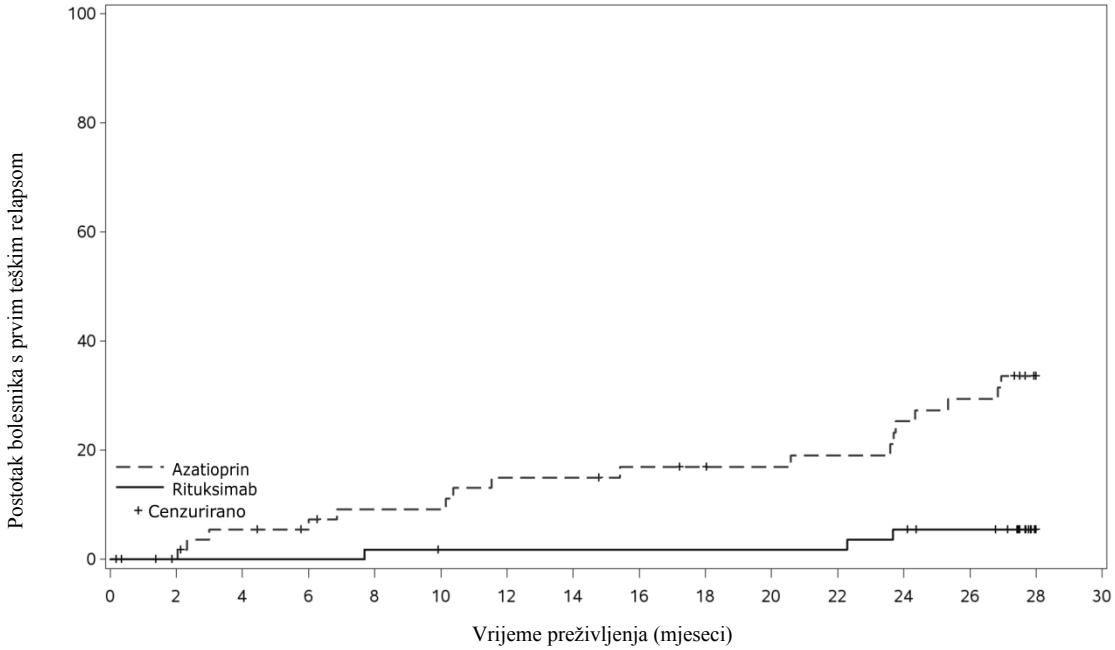
Svi su bolesnici bili praćeni do 28. mjeseca (10 mjeseci nakon posljednje infuzije rituksimaba odnosno 6 mjeseci nakon posljednje doze azatioprina). Svi bolesnici u kojih je broj CD4+ T-limfocita bio manji od 250/mm^3 morali su primati profilaksu za pneumoniju koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*.

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

Rezultati
U 28. mjesecu teški je relaps (definiran kao ponovna pojava kliničkih i/ili laboratorijskih znakova aktivnosti vaskulitisa [BVAS > 0] koji bi mogao dovesti do zatajenja ili oštećenja organa odnosno ugroziti život) nastupio u 3 bolesnika (5 %) u skupini liječenoj rituksimabom i 17 bolesnika (29 %) u skupini liječenoj azatioprinom (p = 0,0007). Blagi relapsi (koji nisu bili opasni po život niti su doveli do većeg oštećenja organa) zabilježeni su u 7 bolesnika u skupini liječenoj rituksimabom (12 %) i 8 bolesnika u skupini liječenoj azatioprinom (14 %).

Krivulje kumulativne stope incidencije pokazuju dulje vrijeme do prvog teškog relapsa u bolesnika liječenih rituksimabom. Taj je trend opažen 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
Rituksimab	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
Rituksimab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Napomena: ako u bolesnika nije zabilježen nijedan događaj, bili su cenzurirani u 28. mjesecu.

Laboratorijski nalazi
U ukupno 6/34 (18 %) bolesnika liječenih rituksimabom u sklopu kliničkog ispitivanja terapije održavanja razvila su se antitijela na lijek. Nije opažen primjetan trend ni negativan utjecaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ni djelotvornost u kliničkom ispitivanju terapije održavanja.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje WA25615 (PePRS) bilo je multicentrično, otvoreno, neusporedno, nekontrolirano ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om. Medijan dobi bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju iznosio je 14 godina (raspon: 6 - 17 godina), a većina je bolesnika (20/25 [80%]) bila ženskog spola. Na početku je ispitivanja ukupno 19 bolesnika (76%) imalo GPA, dok je njih 6 (24%) imalo MPA. Pri uključivanju u ispitivanje 18 bolesnika (72%) imalo je novodijagnosticiranu bolest (13 bolesnika s GPA-om i 5 bolesnika s MPA-om), dok je 7 bolesnika imalo relapsnu bolest (6 bolesnika s GPA-om i 1 bolesnik s MPA-om).
Ispitivanje se sastojalo od početne 6-mjesečne faze poticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 54 mjeseca (4,5 godina). Bolesnici 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 indicirano, mogle su se intravenski primijeniti i dodatne (najviše tri) dnevne doze metilprednizolona. Režim liječenja za poticanje remisije sastojao se od četiri intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 tjelesne površine primijenjene jednom tjedno, 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 postupno smanjivala do minimalne doze od 0,2 mg/kg na dan (maksimalno 10 mg na dan). Nakon faze poticanja remisije bolesnici su u 6. mjesecu ili nakon njega mogli prema odluci ispitivača primiti dodatne infuzije rituksimaba radi

održavanja remisije prema PVAS rezultatu i kontrole aktivnosti bolesti (uključujući progresiju ili razbuktavanje bolesti) ili radi postizanja prve remisije.

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

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

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

Opaženo je smanjenje medijana ukupne peroralno primijenjene doze glukokortikoida od 1. tjedna (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 tijekom razdoblja praćenja
Tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja bolesnici su primili između 4 i 28 infuzija rituksimaba (tijekom razdoblja do 4,5 godina [53,8 mjeseci]). Bolesnici su primali do četiri doze rituksimaba od 375 mg/m^2 približno svakih 6 mjeseci prema odluci ispitivača. Do fiksnog datuma završetka praćenja za sve bolesnike (engl. *common close out*) ukupno 17 od 25 (68%) bolesnika primilo je dodatnu terapiju rituksimabom u 6. mjesecu ili nakon njega, a 14 od tih 17 bolesnika primilo je dodatnu terapiju rituksimabom između 6. i 18. mjeseca.

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

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

[*] PVAS rezultat 0 uz smanjenje doze glukokortikoida na 0,2 mg/kg na dan (ili 10 mg na dan, što god je niže) u trenutku provođenja ocjene.
[α] Rezultati za djelotvornost su eksploracijski i za te mjere ishoda nije provedeno formalno statističko ispitivanje.
Do 6. mjeseca svi su bolesnici primali istu terapiju rituksimabom (4 infuzije u dozi od 375 mg/m^2).
Tijekom razdoblja praćenja (nakon 6. mjeseca) liječenje se primjenjivalo prema odluci ispitivača.

Laboratorijski nalazi
Tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja antitijela na lijek razvila su se u ukupno 4/25 bolesnika (16%). Ograničeni podaci pokazuju da nije opažen trend povezan s nuspojavama prijavljenima u bolesnika pozitivnih na antitijela na lijek.

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rituksimaba u pedijatrijskoj populaciji u dobi od < 2 godine za indikacije teškog aktivnog GPA ili MPA (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička djelotvornost i sigurnost u liječenju običnog pemfigusa (PV)

1. ispitivanje kod PV-a (ML22196)
Djelotvornost i sigurnost rituksimaba u kombinaciji s kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida (prednizona) ocjenjivale su se u novodijagnosticiranih bolesnika s umjerenim do teškim pemfigusom (74 bolesnika s PV-om i 16 bolesnika koji su imali *pemphigus foliaceus* [PF]) u randomiziranom, otvorenom, kontroliranom, multicentričnom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 19 do 79 godina i nisu prethodno primali terapiju za pemfigus. U populaciji bolesnika s PV-om 5 (13 %) bolesnika liječenih rituksimabom i 3 (8 %) bolesnika liječena standardnom dozom prednizona imala su umjereni oblik bolesti, dok su 33 (87 %) bolesnika liječena rituksimabom i 33 (92 %) bolesnika liječena standardnom dozom prednizona imala težak oblik bolesti prema Harmanovim kriterijima za ocjenu težine bolesti.

Bolesnici 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. Bolesnici randomizirani u skupinu 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 postupno smanjivala tijekom 3 mjeseca ako su imali umjerenu bolest, odnosno u peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan, koja se postupno smanjivala tijekom 6 mjeseci ako su imali tešku bolest. Drugu intravensku infuziju rituksimaba u dozi od 1000 mg primili su 15. dana ispitivanja. Infuzije rituksimaba u dozi od 500 mg za terapiju održavanja primijenjene su u 12. i 18. mjesecu. Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu standardnom dozom prednizona primali su prednizon u početnoj peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan, koja se postupno smanjivala tijekom 12 mjeseci ako su imali umjerenu bolest, odnosno u početnoj peroralnoj dozi od 1,5 mg/kg na dan, koja se postupno smanjivala tijekom 18 mjeseci ako su imali tešku bolest. Bolesnicima u skupini liječenoj rituksimabom koji su doživjeli relaps mogla se primijeniti dodatna infuzija rituksimaba u dozi od 1000 mg te ponovno uvesti prednizon ili povećati njegova doza. Infuzije za terapiju održavanja i liječenje relapsa primjenjivale su se najranije 16 tjedana 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 tijekom dva ili više mjeseci (potpuna remisija bez primjene kortikosteroida tijekom ≥ 2 mjeseca).

Rezultati 1. ispitivanja kod PV-a
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 tijekom ≥ 2 mjeseca u bolesnika s PV-om (vidjeti Tablicu 22).

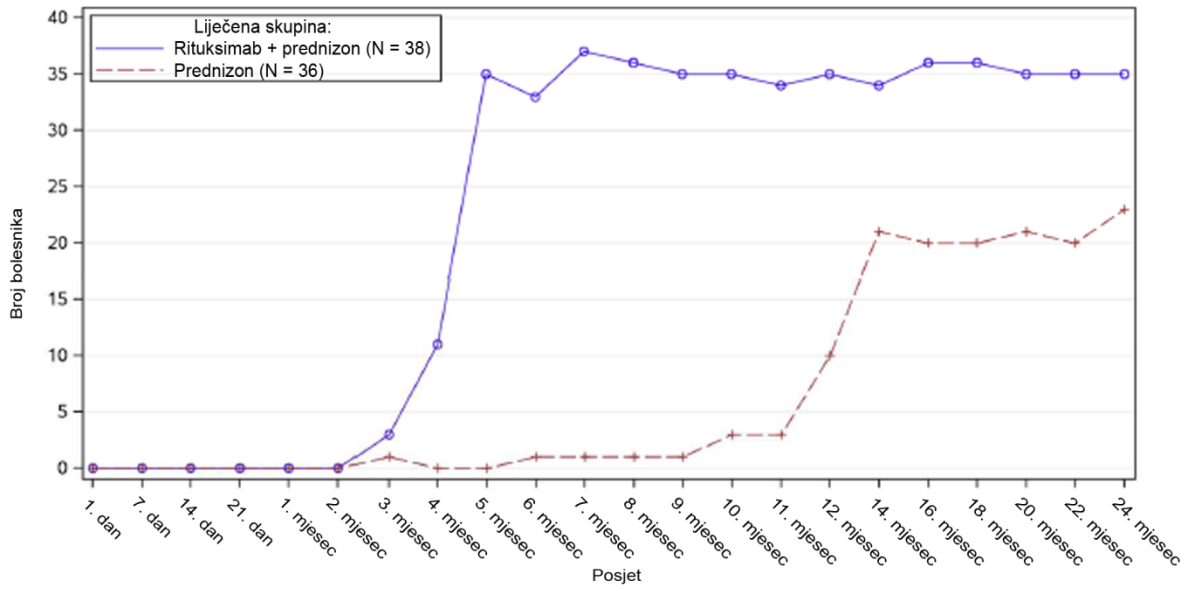
Tablica 22 **Postotak bolesnika s PV-om koji su u 24. mjesecu ostvarili potpunu remisiju bez primjene kortikosteroida tijekom dva ili više mjeseci (populacija predviđena za liječenje – PV)**

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

[a]p-vrijednost dobivena je Fisherovim egzaktnim testom uz korekciju srednje p-vrijednosti
[b]Interval pouzdanosti od 95 % je korigirani Newcombeov interval

Broj bolesnika 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 bolesnike koji su primali standardnu dozu prednizona tijekom 24-mjesečnog razdoblja liječenja pokazuje poštedni učinak rituksimaba na primjenu steroida (Slika 4).

Slika 4 **Broj bolesnika koji nisu primali kortikosteroide ili su primali minimalnu dozu kortikosteroida (≤ 10 mg na dan) tijekom vremena**



Post-hoc retrospektivna laboratorijska ocjena
Ukupno 19/34 (56 %) bolesnika s PV-om liječenih rituksimabom bilo je pozitivno na antitijela na lijek u 18. mjesecu. Klinički značaj pojave antitijela na lijek u bolesnika s PV-om liječenih rituksimabom nije jasan.

2. ispitivanje kod PV-a (WA29330)
U randomiziranom, dvostruko slijepom, dvostruko maskiranom, multicentričnom ispitivanju kontroliranom aktivnim usporednim lijekom ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost rituksimaba u odnosu na mofetilmikofenolat (MMF) u bolesnika 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 postupno smanjivana da bi 1. dana iznosila 60 ili 80 mg na dan. Bolesnicima je dijagnoza PV-a bila potvrđena unutar prethodna 24 mjeseca te su imali dokaze umjerene do teške bolesti (koja se definirala kao ukupan rezultat za aktivnost bolesti prema indeksu zahvaćenosti pemfigusom [engl. *Pemphigus Disease Area Index*, PDAI] ≥ 15).

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

Primarni cilj za djelotvornost u ovom ispitivanju bio je ocijeniti djelotvornost rituksimaba u odnosu na MMF u 52. tjednu s obzirom na postizanje održane potpune remisije, koja se definirala kao potpuno zacjeljivanje lezija bez novih aktivnih lezija (tj. PDAI rezultat za aktivnost bolesti 0) uz 0 mg na dan prednizona ili ekvivalenta i održavanje tog odgovora tijekom najmanje 16 uzastopnih tjedana za vrijeme 52-tjednog razdoblja liječenja.

Rezultati 2. ispitivanja kod PV-a
Ispitivanje je pokazalo da je rituksimab bio superioran MMF-u u kombinaciji s peroralno primijenjenim kortikosteroidima čija se doza postupno smanjivala s obzirom na postizanje potpune remisije bez primjene kortikosteroida u trajanju od ≥ 16 tjedana u 52. tjednu među bolesnicima s PV-om (Tablica 23). U većine bolesnika iz prilagođene ITT populacije bolest je bila novodijagnosticirana (74%), dok je kod njih 26% bila dijagnosticirana ranije (trajanje bolesti ≥ 6 mjeseci i primljeno prethodno liječenje za PV).

Tablica 23 Postotak bolesnika s PV-om koji su u 52. tjednu ostvarili održanu potpunu remisiju bez primjene kortikosteroida u trajanju od 16 tjedana ili više (modificirana populacija predviđena za liječenje)

	Rituksimab (N=62)	**MMF (N=63)**	**Razlika (95% CI)**	**p-vrijednost**
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	< 0,0001
Bolesnici s novodijagnosticiranom bolešću	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Bolesnici s otprije dijagnosticiranom bolešću	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = mofetilmikofenolat; CI = interval pouzdanosti. Bolesnici s novodijagnosticiranom bolešću = trajanje bolesti < 6 mjeseci ili bez prethodnog liječenja za PV. Bolesnici s otprije dijagnosticiranom bolešću = trajanje bolesti ≥ 6 mjeseci i primljeno prethodno liječenje za PV. Za p-vrijednost koristio se Cochran-Mantel-Haenszelov test.				

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

Izloženost glukokortikoidima
Kumulativna doza oralnih kortikosteroida bila je značajno manja u bolesnika liječenih rituksimabom. Medijan (min., maks.) kumulativne doze prednizona u 52. tjednu iznosio je 2775 mg (450, 22 180) u skupini liječenoj rituksimabom te 4005 mg (900, 19 920) u skupini koja je primala MMF (p=0,0005).

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne-Hodgkinov limfom (NHL) u odraslih osoba

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 298 bolesnika s NHL-om koji su primili jednu ili više infuzija rituksimaba, samog ili u kombinaciji s CHOP terapijom (primijenjene doze rituksimaba bile su u rasponu od 100 do 500 mg/m^2), procjene za tipičnu populaciju bolesnika bile su: za nespecifični klirens (CL1) 0,14 l/dan, specifični klirens (CL2) kojemu su vjerojatno pridonijele B-stanice ili zahvaćenost tumorom 0,59 l/dan, a za volumen distribucije u središnjem odjeljku (V1) 2,7 l/dan. Procijenjeni medijan terminalnog poluvremena eliminacije rituksimaba iznosi 22 dana (raspon od 6,1 do 52 dana). Početni broj CD19-pozitivnih stanica i veličina mjerljivih tumorskih lezija pridonijeli su nekim varijabilnostima CL2 rituksimaba u podacima prikupljenima od 161 bolesnika koji su primali 375 mg/m^2 lijeka intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna. Bolesnici s većim brojem CD19-pozitivnih stanica ili većim tumorskim lezijama imali su veći CL2. Međutim, velika varijabilnost razine CL2 između pojedinih bolesnika utvrđena je i nakon izuzimanja CD19-pozitivnih stanica i veličine tumorskih lezija. V1 se mijenjao ovisno o tjelesnoj površini i primjeni CHOP terapije. Razlike u V1 s obzirom na razlike u tjelesnoj površini (od 1,53 do 2,32 m^2) odnosno istodobnu CHOP terapiju bile su relativno male (27,1 % odnosno 19,0 %). Dob, spol i procjena sposobnosti za svakodnevan život prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije nisu utjecali na farmakokinetiku rituksimaba. Ova analiza upućuje na zaključak da prilagodba doze rituksimaba prema bilo kojoj od testiranih kovarijanti vjerojatno neće znatno smanjiti njegove farmakokinetičke varijabilnosti.

Srednja vrijednost C_{max} nakon četvrte intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2, u razmacima od tjedan dana u 203 bolesnika s NHL-om koji prethodno nisu primali rituksimab, iznosila je 486 µg/ml (raspon od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituksimab je bilo moguće otkriti u serumu bolesnika 3 - 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Nakon primjene rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 u obliku intravenske infuzije, osam puta u u razmacima od tjedan dana u 37 bolesnika s NHL-om, srednja vrijednost C_{max} povećavala se sa svakom sljedećom infuzijom, a vrijednosti su se kretale od prosječnih 243 µg/ml (raspon 16-582 µg/ml) nakon prve infuzije do 550 µg/ml (raspon 171-1177 µg/ml) nakon osme infuzije.

Farmakokinetički profil rituksimaba kada se primjenjuje u 6 infuzija u dozi od 375 mg/m^2 u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP kemoterapije sličan je profilu rituksimaba kada se primjenjuje samostalno.

DLBCL/BL/B-AL/BLL u pedijatrijskih bolesnika

U kliničkom ispitivanju koje je provedeno u pedijatrijskih bolesnika s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om farmakokinetika se ocjenjivala u podskupini koja je uključivala 35 bolesnika u dobi od 3 ili više godina. Farmakokinetika je bila usporediva u obje dobne skupine (≥ 3 do < 12 godina naspram ≥ 12 do < 18 godina). Nakon dviju intravenskih infuzija rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 tijekom svakoga od dvaju ciklusa uvodne terapije (1. i 2. ciklus), nakon kojih je uslijedila po jedna intravenska infuzija rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 u svakom od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije (3. i 4. ciklus), maksimalna koncentracija bila je najviša nakon četvrte infuzije (2. ciklus), pri čemu je geometrijska srednja vrijednost iznosila 347 µg/ml. Nakon toga je geometrijska srednja vrijednost maksimalnih koncentracija bila niža (4. ciklus: 247 µg/ml). Tim su se režimom doziranja održale najniže koncentracije (geometrijske srednje vrijednosti: 41,8 µg/ml [prije doze u 2. ciklusu; nakon 1 ciklusa], 67,7 µg/ml [prije doze u 3. ciklusu, nakon 2 ciklusa] i

58,5 µg/ml [prije doze u 4. ciklusu, nakon 3 ciklusa]). Medijan poluvremena eliminacije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 ili više godina iznosio je 26 dana.

Farmakokinetičke značajke rituksimaba u pedijatrijskih bolesnika s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om bile su slične onima opaženima u odraslih bolesnika s NHL-om.

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

Tablica 24 Predviđene vrijednosti farmakokinetičkih parametara nakon režima liječenja rituksimabom u pedijatrijskih bolesnika s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om

Dobna skupina	**≥ 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)
$AUC_{1\text{-}4\ ciklus}$ (µg*dan/ml)	13 501 (278 – 31 070)	11 609 (135 – 31 157)	11 467 (110 – 27 066)

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

KLL

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

Reumatoidni artritis

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

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

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

Ispitana su farmakokinetička svojstva rituksimaba nakon dvije intravenske doze od 500 mg i 1000 mg primijenjene u ponovnom liječenju u drugom ciklusu. Prosječni C_{max} rituksimaba u serumu nakon prve infuzije bio je 170 do 175 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno 317 do 370 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Nakon druge infuzije vrijednost C_{max} iznosila je 207 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg te 377 do 386 µg/ml pri dozi od 2 × 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 tijekom dva ciklusa liječenja.

Farmakokinetički parametri u populaciji koja nije zadovoljavajuće odgovorila na liječenje TNF-inhibitorom su uz isti režim doziranja (2 x 1000 mg, intravenski, u razmaku od dva tjedna) bili slični, uz prosječnu najvišu koncentraciju u serumu od 369 µg/ml i srednji terminalni poluvijek od 19,2 dana.

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

Odrasli bolesnici

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka za 97 bolesnika s GPA-om i MPA-om koji su primali rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 jedanput tjedno tijekom četiri tjedna, procijenjen medijan terminalnog poluvremena eliminacije bio je 23 dana (raspon od 9 do 49 dana). Srednja vrijednost klirensa rituksimaba iznosila je 0,313 l/dan (raspon: 0,116 do 0,726 l/dan), a volumena raspodjele 4,50 l (raspon: 2,25 do 7,39 l). Maksimalna koncentracija lijeka tijekom 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 tijekom 180 dana (AUC180) iznosilo 10 302 (3653 - 21 874) µg/ml*dan. Čini se da su farmakokinetički parametri rituksimaba u odraslih bolesnika s GPA-om i MPA-om slični onima opaženima u bolesnika 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/m^2 jedanput tjedno, 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 tijekom 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 tijekom 180 dana (AUC180) iznosilo 9787 (4838 - 20 446) µg/ml*dan. Farmakokinetički parametri rituksimaba u pedijatrijskih bolesnika s GPA-om ili MPA-om bili su slični onima u odraslih s GPA-om ili MPA-om, uzimajući u obzir utjecaj tjelesne površine na klirens i volumen distribucije.

Obični pemfigus

Farmakokinetički parametri u odraslih bolesnika s PV-om koji su primili rituksimab u dozi od 1000 mg 1., 15., 168. i 182. dana sažeto su prikazani u Tablici 25.

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rituksimab se pokazao visoko specifičnim za CD20 antigen na B-stanicama. Ispitivanja toksičnosti na makaki majmunima nisu pokazala druge učinke osim očekivane farmakološke deplecije B-stanica 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. Ipak, primijećena je o dozi ovisna farmakološka deplecija B-stanica u limfoidnim organima fetusa, koja se nastavila postnatalno i bila popraćena smanjenjem razine IgG-a u novorođenih životinja. Broj B-stanica u tih se životinja vratio na normalnu razinu unutar 6 mjeseci od rođenja te nije ugrozio reakciju na cijepljenje.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat (E331)
polisorbat 80 (E433)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E507)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu zamijećene inkompatibilnosti između lijeka Riximyo i polivinilkloridnih ili polietilenskih vrećica ili kompleta za infuziju.

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine na temperaturi 2 °C – 8 °C.

Riximyo se može čuvati na temperaturi do najviše 30 °C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 7 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. Novi rok valjanosti se mora napisati na kutiji. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Riximyo se ne smije vratiti u hladnjak radi čuvanja.

Razrijeđeni lijek

- Nakon aseptičkog razrjeđivanja u otopini natrijeva klorida:

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka Riximyo razrijeđenog u otopini natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju tijekom:

- 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C te potom 24 sati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) ili
- 7 dana na temperaturi ≤ 30 °C dok je zaštićen od svjetlosti.

- Nakon aseptičkog razrjeđivanja u otopini glukoze:

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka Riximyo razrijeđenog u 5 %-tnoj otopini glukoze tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C te potom 12 sati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C).

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja neotvorene bočice izvan hladnjaka vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Riximyo je dostupan u sterilnim, jednokratnim apirogenim bočicama, bez konzervansa. Za pripremu lijeka Riximyo upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku.

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Riximyo 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/17/1184/001
EU/1/17/1184/002

Riximyo 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/17/1184/003
EU/1/17/1184/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. lipnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTRIJA

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
NJEMAČKA

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTRIJA

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove.

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Za indikacije ne-Hodgkinove limfome (NHL) i kronične limfocitne leukemije (KLL):
Svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Riximyo za NHL/KLL dobit će informacije o lijeku.

Za neonkološke indikacije:
Svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Riximyo za neonkološke indikacije dobit će informacije o lijeku.
Kartica s upozorenjima za bolesnika bit će uključena u pakiranju.
Kartica s upozorenjima za bolesnika za lijek Riximyo sadrži sljedeće ključne elemente:
- Karticu uvijek treba nositi sa sobom i pokazati je svim zdravstvenim radnicima koji bolesnika liječe
- Upozorenje o riziku od infekcija i PML-a, uključujući simptome
- Bolesnici se trebaju obratiti svom liječniku ako se pojave simptomi

Kartica s upozorenjima za bolesnike usuglasit će se s nadležnim nacionalnim tijelom prije podjele. Budući da je Kartica s upozorenjima za bolesnika dio informacija o lijeku u vanjskom pakiranju, njezin će se sadržaj centralno odobriti za sve jezike EU-a/EGP-a i nema potrebe za dodatnim odobrenjem od strane nacionalnih tijela.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Riximyo 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituximabum (rituksimab)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 10 mg/ml rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
100 mg/10 ml

2 bočice od 10 ml
3 bočice od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na temperaturi do 30 °C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 7 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1184/001
EU/1/17/1184/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Riximyo 100 mg sterilni koncentrat
rituximabum (rituksimab)
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/10 ml

6. DRUGO

Podaci koji se moraju nalaziti na odvojivoj naljepnici

Riximyo 100 mg
rituximabum (rituksimab)
EXP
Lot

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Riximyo 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituximabum (rituksimab)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 10 mg/ml rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
500 mg/50 ml

1 bočica od 50 ml
2 bočice od 50 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na temperaturi do 30 °C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 7 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1184/003
EU/1/17/1184/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Riximyo 500 mg sterilni koncentrat
rituximabum (rituksimab)
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg/50 ml

6. DRUGO

Podaci koji se moraju nalaziti na odvojivoj naljepnici

Riximyo 500 mg
rituximabum (rituksimab)
EXP
Lot

TEKST KARTICE S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA ZA NEONKOLOŠKE INDIKACIJE

Riximyo kartica s upozorenjima za bolesnike s neonkološkim bolestima

Zašto sam dobio ovu karticu?

Ovaj lijek Vas može učiniti podložnijim infekcijama. U ovoj se kartici navodi

- što morate znati prije nego primite lijek Riximyo
- koji su znakovi infekcije
- što trebate učiniti ako mislite da se možda razvija infekcija

Na poleđini kartice stoji i Vaše ime te ime i broj telefona Vašeg liječnika.

Što trebam učiniti s ovom karticom?

- Karticu uvijek nosite sa sobom – primjerice, u novčaniku ili u torbici.
- Karticu pokažite svakom liječniku, medicinskoj sestri ili stomatologu koje posjećujete, a ne samo liječniku specijalistu koji Vam propisuje lijek Riximyo.

Karticu nosite sa sobom još 2 godine nakon što primite posljednju dozu lijeka Riximyo. Naime, nuspojave se mogu pojaviti i mjesecima nakon liječenja.

Kada ne smijem primiti lijek Riximyo?

Ne smijete primiti lijek Riximyo ako imate aktivnu infekciju ili ozbiljne poteškoće s imunološkim sustavom.

Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate ili ste ranije uzimali lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav, uključujući kemoterapiju.

Koji su znakovi razvoja infekcije?

Pripazite na sljedeće moguće znakove infekcije:

- stalnu vrućicu ili kašalj
- gubitak tjelesne težine
- bol koja nije posljedica ozljede
- opće loše osjećanje ili bezvoljnost

Što još moram znati?

Riximyo rijetko može uzrokovati ozbiljnu infekciju mozga koja se naziva 'progresivna multifokalna leukoencefalopatija' ili PML. PML može biti smrtonosan.

- Znakovi PML-a uključuju:
  - smetenost, gubitak pamćenja ili poteškoće s razmišljanjem
  - gubitak ravnoteže ili promjenu u načinu hoda ili govora
  - gubitak snage ili slabost na jednoj strani tijela
  - zamagljen vid ili gubitak vida

Ako primijetite bilo što od navedenog, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Recite im i da se liječite lijekom Riximyo.

Gdje mogu pronaći više informacija?

Za više informacija pročitajte uputu o lijeku Riximyo.

Datum početka liječenja i kontaktni podaci

Datum posljednje infuzije:_____
Datum prve infuzije:_____
Ime bolesnika:_____
Ime liječnika:_____
Kontaktni podaci liječnika:_____

Kad posjećujete zdravstvenog djelatnika, obavezno sa sobom ponesite popis svih lijekova koje uzimate.

Ako imate bilo kakvih pitanja o informacijama u ovoj kartici, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako primijetite bilo koji od tih znakova, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. **Recite im i da se liječite lijekom Riximyo.**	

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Riximyo 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Riximyo 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituximabum (rituksimab)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Riximyo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Riximyo
3. Kako primjenjivati lijek Riximyo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Riximyo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Riximyo i za što se koristi

Što je Riximyo
Riximyo sadrži djelatnu tvar „rituksimab“. To je vrsta proteina koji se naziva „monoklonskim protutijelom“. Veže se na površinu jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu „B-limfociti“. Kada se rituksimab veže na površinu stanice, ona umire.

Za što se Riximyo koristi
Riximyo se može primjenjivati za liječenje nekoliko različitih bolesti u odraslih bolesnika i djece. Liječnik Vam može propisati lijek Riximyo za liječenje sljedećih bolesti:

a) ne-Hodgkinova limfoma
Ne-Hodgkinov limfom je bolest limfnog tkiva (dijela imunološkog sustava) koja zahvaća jednu vrstu bijelih krvnih stanica zvanih B-limfociti.
Riximyo se u odraslih može primjenjivati samostalno ili s drugim lijekovima koji se nazivaju „kemoterapijom“.
U odraslih bolesnika u kojih se liječenje pokaže djelotvornim, Riximyo se može primjenjivati kao terapija održavanja tijekom 2 godine nakon završetka početnog liječenja.
U djece i adolescenata rituksimab se primjenjuje u kombinaciji s „kemoterapijom“.

b) kronične limfocitne leukemije (KLL)
KLL je najčešći oblik leukemije u odraslih. Kronična limfocitna leukemija zahvaća određene limfocite, B-stanice, koje nastaju u koštanoj srži, a razvijaju se u limfnim čvorovima. Bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom imaju previše abnormalnih limfocita, koji se uglavnom nakupljaju u koštanoj srži i krvi. Bujanje tih abnormalnih B-limfocita uzrokuje simptome koje možda imate. Riximyo u kombinaciji s kemoterapijom uništava te stanice koje se postupno uklanjaju iz tijela biološkim procesima.

c) reumatoidnog artritisa
Riximyo se primjenjuje za liječenje reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je bolest zglobova. B-limfociti sudjeluju u nastanku nekih simptoma koje možda imate. Riximyo se primjenjuje za liječenje reumatoidnog artritisa u osoba koje su već koristile neke druge lijekove, koji su prestali

djelovati, nisu djelovali dovoljno dobro, ili su uzrokovali nuspojave. Riximyo se obično primjenjuje zajedno s drugim lijekom koji se zove metotreksat.

Riximyo usporava oštećenje zglobova uzrokovano reumatoidnim artritisom i poboljšava sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Najbolji odgovor na lijek Riximyo uočen je u bolesnika koji imaju pozitivan nalaz testa na reumatoidni faktor (RF) i/ili protutijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP) u krvi. Oba su testa obično pozitivna u slučaju reumatoidnog artritisa te olakšavaju potvrdu dijagnoze.

d) granulomatoze s poliangitisom (GPA) ili mikroskopskog poliangitisa (MPA)
Riximyo se u kombinaciji s kortikosteroidima primjenjuje za liječenje odraslih i djece u dobi od 2 i više godina s GPA-om (ranije se zvao Wegenerova granulomatoza) i MPA-om.

GPA i MPA su dva oblika upale krvnih žila koji uglavnom zahvaćaju pluća i bubrege, ali mogu zahvatiti i druge organe. B limfociti igraju ulogu u izazivanju tih bolesti.

e) običnog pemfigusa (PV)
Riximyo se primjenjuje za liječenje bolesnika s umjerenim do teškim PV-om. PV je autoimuna bolest koja uzrokuje stvaranje bolnih mjehura na koži i sluznici usta, nosa, grla i spolnih organa.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Riximyo

Nemojte primati lijek Riximyo
- ako ste alergični na rituksimab, druge proteine slične rituksimabu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako trenutno imate tešku aktivnu infekciju
- ako imate oslabljen imunološki sustav
- ako imate teško zatajenje srca ili tešku nekontroliranu srčanu bolest i imate reumatoidni artritis, granulomatozu s poliangitisom, mikroskopski poliangitis ili obični pemfigus.

Nemojte primiti lijek Riximyo ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što počnete primjenjivati lijek Riximyo.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Riximyo:

- ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju hepatitisom. Naime, u nekim slučajevima Riximyo može ponovno aktivirati hepatitis B, što u vrlo rijetkim slučajevima može biti smrtonosno. Liječnik će pažljivo nadzirati bolesnike koji su imali infekciju virusom hepatitisa B kako bi uočio moguće znakove infekcije.
- ako ste ikada imali srčane tegobe (poput angine pektoris, osjećaja lupanja srca ili zatajenja srca) ili dišne tegobe.

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Riximyo. Liječnik će Vas možda morati osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom Riximyo.

Također se obratite svom liječniku ako mislite da ćete u bliskoj budućnosti morati primiti neko cjepivo, uključujući ono koje je obavezno prije putovanja u druge zemlje. Neka se cjepiva ne smiju davati istodobno s lijekom Riximyo ili nekoliko mjeseci nakon liječenja lijekom Riximyo. Vaš će liječnik provjeriti morate li primiti neko cjepivo prije nego što primite lijek Riximyo.

Imate li reumatoidni artritis, granulomatozu s poliangitisom (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA) ili obični pemfigus (PV), obavijestite svog liječnika

- ako mislite da možda imate infekciju, čak i blagu, poput prehlade. Riximyo utječe na stanice koje pomažu u borbi protiv infekcija pa stoga morate pričekati dok infekcija ne prođe prije nego što primite lijek Riximyo. Također, recite liječniku ako ste u prošlosti imali puno infekcija ili ako imate tešku infekciju.

Djeca i adolescenti

Ne-Hodgkinov limfom

Rituksimab se može koristiti za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 mjeseci ili starijih koji imaju ne-Hodgkinov limfom, konkretno CD20 pozitivni difuzni B-velikostanični limfom, Burkittov limfom/Burkittovu leukemiju (akutnu leukemiju zrelih B-stanica) ili limfom nalik Burkittovu limfomu.

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

Rituksimab se može primjenjivati za liječenje djece i adolescenata u dobi od 2 i više godina s GPA-om (koji se nekoć zvao Wegenerova granulomatoza) ili MPA-om. Nema mnogo informacija o primjeni rituksimaba u djece i adolescenata s drugim bolestima.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek ako ste Vi ili Vaše dijete mlađi od 18 godina

Drugi lijekovi i Riximyo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. To je važno jer Riximyo može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Isto tako neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Riximyo.

Osobito je važno da kažete liječniku:

- ako uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka. Možda te lijekove nećete smjeti uzeti 12 sati prije primjene lijeka Riximyo zato što nekim bolesnicima može pasti krvni tlak tijekom primjene lijeka Riximyo.
- ako ste ikada uzimali lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav, kao što su kemoterapija ili lijekovi koji potiskuju imunološki sustav (imunosupresivi).

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Riximyo

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, o tome morate obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru. To je potrebno zato što Riximyo može proći kroz posteljicu i naškoditi djetetu.

Ako ste u dobi kada možete zatrudnjeti, Vi i Vaš partner morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Riximyo. Morate to činiti i još 12 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka Riximyo. Riximyo se u vrlo malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Budući da dugoročni učinci na dojenčad nisu poznati, dojenje se iz predostrožnosti ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Riximyo i još 6 mjeseci nakon liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato utječe li rituksimab na sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima i strojevima.

Riximyo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 52,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 10 ml i 263,2 mg natrija u jednoj bočici od 50 ml. To odgovara 2,6 % (za bočicu od 10 ml) i 13,2 % (za bočicu od 50 ml) preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Riximyo sadrži polisorbat

Ovaj lijek sadrži 7,0 mg polisorbata 80 (E 433) po bočiciod 10 ml i 35,0 mg polisorbata 80 (E 433) po bočici od 50 ml, što odgovara 0,7 mg/ml. Polisorbati uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Riximyo

Kako se Riximyo primjenjuje
Lijek Riximyo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni te vrste lijekova. Pažljivo će Vas nadzirati dok budete primali lijek kako bi uočili pojavu mogućih nuspojava.
Lijek Riximyo ćete uvijek primiti ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom).

Lijekovi koji se daju prije svake primjene lijeka Riximyo
Prije nego primite lijek Riximyo, primit ćete druge lijekove (premedikaciju) koji sprječavaju ili ublažavaju moguće nuspojave.

Koliko ćete lijeka primiti i koliko često

a) Bolesnici koji se liječe od ne-Hodgkinova limfoma

- *ako se liječite samo lijekom Riximyo*
  Lijek Riximyo primat ćete jedanput na tjedan tijekom 4 tjedna. Ciklusi liječenja lijekom Riximyo mogu se ponavljati.
- *ako se liječite lijekom Riximyo u kombinaciji s kemoterapijom*
  Lijek Riximyo primit ćete istoga dana kao i kemoterapiju, koja se obično daje do 8 puta u razmacima od 3 tjedna.
- *ako dobro odgovorite na liječenje*
  možda ćete primati lijek Riximyo kao terapiju održavanja svaka 2 ili 3 mjeseca tijekom dvije godine. Liječnik to može promijeniti sukladno Vašem odgovoru na lijek.
- *ako imate manje od 18 godina,*
  lijek Riximyo primat ćete u kombinaciji s kemoterapijom. Lijek Riximyo primit ćete najviše 6 puta tijekom razdoblja od 3,5 do 5,5 mjeseci.

b) Bolesnici koji se liječe od kronične limfocitne leukemije (KLL)
Kada se liječite lijekom Riximyo u kombinaciji s kemoterapijom, primit ćete infuziju lijeka Riximyo nultog dana prvog ciklusa, a zatim prvog dana svakog sljedećeg ciklusa tijekom ukupno 6 ciklusa. Svaki ciklus traje 28 dana. Kemoterapiju treba dati nakon infuzije lijeka Riximyo. Vaš liječnik će odlučiti trebate li primiti popratnu potpornu terapiju.

c) Bolesnici koji se liječe od reumatoidnog artritisa
Svaki se ciklus liječenja sastoji od dvije odvojene infuzije koje se primaju u razmaku od 2 tjedna. Ciklusi liječenja lijekom Riximyo mogu se ponavljati. Ovisno o znakovima i simptomima bolesti liječnik će odlučiti kada morate ponovo primiti lijek Riximyo. To može biti i za nekoliko mjeseci.

d) Bolesnici koji se liječe od granulomatoze s poliangitisom(GPA) ili mikroskopskog poliangitisa (MPA)
Liječenje lijekom Riximyo obuhvaća četiri zasebne infuzije koje se daju u razmacima od tjedan dana. Obično će se prije početka liječenja lijekom Riximyo primijeniti injekcije kortikosteroida. Liječnik Vam za liječenje Vaše bolesti može u bilo kojem trenutku propisati kortikosteroide koji se uzimaju kroz usta.
Ako imate 18 ili više godina i ako dobro odgovorite na liječenje, možda ćete primati lijek Riximyo kao terapiju održavanja. Lijek će se primijeniti u obliku 2 zasebne infuzije u razmaku od 2 tjedna, a zatim će se primjenjivati 1 infuzija svakih 6 mjeseci tijekom najmanje 2 godine. Ovisno o tome kako reagirate na lijek, liječnik će Vam možda produljiti liječenje lijekom Riximyo (do 5 godina).

e) Bolesnici koji se liječe od običnog pemfigusa (PV)
Svaki se ciklus liječenja sastoji od dviju zasebnih infuzija koje se daju u razmaku od 2 tjedna. Ako dobro reagirate na liječenje, možda ćete primati lijek Riximyo za terapiju održavanja. U tom slučaju lijek ćete primiti nakon 12 mjeseci i nakon 18 mjeseci od početnog liječenja, a zatim svakih 6 mjeseci prema potrebi ili Vaš liječnik može odrediti drukčije, ovisno o tome koliko dobro reagirate na liječenje

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su većinom blage do umjerene, ali neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. U rijetkim slučajevima neke od tih reakcija imale su smrtni ishod.

Reakcije na infuziju
Tijekom ili unutar prva 24 sata nakon infuzije može doći do vrućice, zimice i drhtavice. Rjeđe se u nekih bolesnika mogu pojaviti bol na mjestu infuzije, plikovi, svrbež, mučnina, umor, glavobolja, otežano disanje, povišen krvni tlak, piskanje pri disanju, nelagoda u grlu natečenost jezika ili grla, svrbež ili curenje nosa, povraćanje, navale crvenila ili osjećaj lupanja srca, srčani udar ili malen broj krvnih pločica (trombocita). Ako imate srčanu bolest ili anginu pektoris, ove se reakcije mogu pogoršati. **Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji primjenjuje infuziju** ako se kod Vas ili Vašeg djeteta javi bilo koji od tih simptoma jer će infuziju možda trebati usporiti ili zaustaviti. Možda će Vam trebati dodatno liječenje, npr. antihistaminicima ili paracetamolom. Kada se ti simptomi povuku ili ublaže, infuzija se može nastaviti. Manje je vjerojatno da će se te reakcije pojaviti nakon druge infuzije. Liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Riximyo ako su te reakcije ozbiljne.

Infekcije
Odmah obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete dobijete znakove infekcije, uključujući:
- vrućicu, kašalj, grlobolju, žareću bol prilikom mokrenja, slabost ili opće loše osjećanje
- gubitak pamćenja, smetnje pri razmišljanju, poteškoće pri hodu ili gubitak vida – ove nuspojave mogu biti posljedica vrlo rijetke i ozbiljne infekcije mozga koja može završiti smrću (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)
- vrućicu, glavobolju i ukočen vrat, nekoordiniranost (ataksija), promjenu osobnosti, halucinacije, izmijenjeno stanje svijesti, napadaje ili komu – ove nuspojave mogu biti posljedica ozbiljne infekcije mozga (enterovirusni meningoencefalitis) koja može biti smrtonosna.

Tijekom liječenja lijekom Riximyo možda ćete biti podložniji infekcijama.
Često je riječ o prehladama, ali bilo je i slučajeva upale pluća, infekcije mokraćnih putova i ozbiljnih virusnih infekcija. One se navode u dijelu „Ostale nuspojave“.

Ako se liječite od reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangitisom, mikroskopskog poliangitisa ili običnog pemfigusa, ove ćete informacije naći i u Kartici za bolesnika koju Vam je dao liječnik. Važno je da tu karticu nosite sa sobom i pokažete je svom partneru ili skrbniku.

Kožne reakcije
Vrlo rijetko mogu se razviti teške kožne reakcije s plikovima, koje mogu biti opasne po život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kapcima može se pojaviti crvenilo, često udruženo s mjehurićima, a moguća je i vrućica. **Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od tih simptoma.**

Ostale nuspojave uključuju:

a) Bolesnici koji se liječe od ne-Hodgkinova limfoma (NHL) ili kronične limfocitne leukemije (KLL)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- bakterijske ili virusne infekcije, upala bronha (bronhitis)
- nizak broj bijelih krvnih stanica, sa ili bez vrućice, nizak broj krvnih pločica koje se zovu „trombociti“
- mučnina
- mjesta na vlasištu bez kose, zimica, glavobolja
- oslabljen imunitet – posljedica niskih razina protutijela zvanih „imunoglobulini“ (IgG) u krvi; imunoglobulini pomažu u zaštiti od infekcije.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcije krvi (sepsa), upala pluća, herpes zoster, prehlada, infekcije bronha, gljivične infekcije, infekcije nepoznata uzroka, upala sinusa, hepatitis B
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), nizak broj svih krvnih stanica
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- povišena razina šećera u krvi, gubitak tjelesne težine, oticanje lica i tijela, povišene razine enzima „LDH“ u krvi, niske razine kalcija u krvi
- neuobičajeni osjeti na koži, kao što su utrnulost, trnci, bockanje, žarenje, osjećaj da nešto gmiže po koži, smanjen osjet dodira.
- nemir, teškoće s usnivanjem
- jako crvenilo u licu i na drugim dijelovima kože kao posljedica proširenja krvnih žila
- osjećaj omaglice ili tjeskobe
- pojačano suzenje, tegobe sa suznim kanalima, upala oka (konjunktivitis)
- zvonjava u ušima, bol u uhu
- srčane tegobe – kao što su srčani udar, nepravilni ili ubrzani otkucaji srca
- visok ili nizak krvni tlak (pad krvnog tlaka osobito nakon podizanja u uspravan položaj)
- stezanje mišića u dišnim putovima koje uzrokuje piskanje pri disanju (bronhospazam), upala, nadraženost pluća, grla ili sinusa, nedostatak zraka, curenje iz nosa
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu, nadraženost ili pojava vrijedova u grlu i ustima, otežano gutanje, zatvor, probavne tegobe
- poremećaji u prehrani, nedovoljan unos hrane koji dovodi do gubitka težine
- koprivnjača, pojačano znojenje, noćno znojenje
- mišićne tegobe – kao što je napetost u mišićima, bol u zglobovima ili mišićima, bol u vratu i leđima
- bol u predjelu tumora
- opća nelagoda, uznemirenost ili umor, drhtanje, znakovi gripe
- zatajenje više organa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- tegobe sa zgrušavanjem krvi, smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica i pojačano uništavanje crvenih krvnih stanica (aplastična hemolitička anemija), otečeni ili povećani limfni čvorovi
- neraspoloženost i gubitak interesa ili zadovoljstva u obavljanju aktivnosti, nervoza
- tegobe s osjetom okusa – poput promjena u okusu
- srčane tegobe – kao što su usporeno kucanje srca ili bol u prsnom košu (angina)
- astma, dotok premale količine kisika u tjelesne organe
- oticanje trbuha

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- kratkotrajno povišenje količine nekih vrsta protutijela u krvi (imunoglobulina – IgM), kemijski poremećaji krvi uzrokovani raspadanjem umirućih stanica raka
- oštećenje živaca u rukama i nogama, paraliza lica
- zatajenje srca

- upale krvnih žila, uključujući one koje izazivaju kožne simptome
- zatajenje disanja
- oštećenje stijenke crijeva (perforacija)
- teški problemi s kožom uz stvaranje mjehurića na koži koji mogu biti opasni po život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kapcima, može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica.
- zatajenje bubrega
- težak gubitak vida.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica koje ne nastupa odmah
- smanjenje broja krvnih pločica neposredno nakon infuzije – može se povući, ali u rijetkim slučajevima može imati i smrtni ishod
- gubitak sluha, gubitak drugih osjeta
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis).

Djeca i adolescenti s ne-Hodgkinovim limfomom (NHL):
Općenito su nuspojave u djece i adolescenata s ne-Hodgkinovim limfomom bile slične onima u odraslih s NHL-om ili KLL-om. Najčešće primijećene nuspojave bile su vrućica povezana s niskim razinama jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila), upala ili ranice u usnoj šupljini i alergijske reakcije (preosjetljivost).

b) Bolesnici koji se liječe od reumatoidnog artritisa

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije kao što je upala pluća (bakterijska)
- bol pri mokrenju (infekcija mokraćnih putova)
- alergijske reakcije koje su najvjerojatnije tijekom infuzije, ali se mogu javiti do 24 sata nakon infuzije
- promjene krvnog tlaka, mučnina, osip, vrućica, svrbež, curenje iz nosa ili začepljen nos te kihanje, tresavica, ubrzano kucanje srca i umor
- glavobolja
- promjene u nalazima laboratorijskih pretraga koje provodi Vaš liječnik. To uključuje smanjenje razine nekih specifičnih proteina u krvi (imunoglobulina) koji pomažu u zaštiti od infekcije.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcije kao što je upala bronha (bronhitis)
- osjećaj začepljenosti ili pulsirajuća bol iza nosa, obraza i očiju (sinusitis), bol u trbuhu, povraćanje i proljev, tegobe s disanjem
- gljivična infekcija stopala (atletsko stopalo)
- povišena razina kolesterola u krvi
- abnormalni osjeti na koži, kao što su utrnulost, trnci, bockanje ili žarenje, išijas, migrena, omaglica
- opadanje kose
- tjeskoba, depresija
- probavne smetnje, proljev, refluks kiseline, iritacija i/ili pojava vrijedova u grlu i ustima
- bol u trbuhu, leđima, mišićima i/ili zglobovima.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- prekomjerno zadržavanje tekućine na licu i u tijelu
- upala, iritacija i/ili stezanje u plućima i grlu, kašalj
- kožne reakcije kao što su koprivnjača, svrbež i osip
- alergijske reakcije koje obuhvaćaju piskanje ili nedostatak zraka, natečenost lica i jezika, kolaps.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- skup simptoma koji se pojavljuju u roku od nekoliko tjedana od primitka infuzije rituksimaba, a obuhvaćaju reakcije nalik alergijskima kao što su osip, svrbež, bol u zglobovima, otečeni limfni čvorovi i vrućica.
- stvaranje teških plikova po koži koji mogu ugroziti život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kapcima može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- ozbiljna virusna infekcija
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis).

Ostale rijetko prijavljene nuspojave liječenja rituksimabom uključuju smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutrofila) koje pomažu u savladavanju infekcija. Neke infekcije mogu biti ozbiljne (pogledajte informacije u odjeljku ***Infekcije*** u ovom dijelu upute).

c) Bolesnici koji se liječe od granulomatoze s poliangitisom (GPA) ili mikroskopskog poliangitisa (MPA)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije kao što su infekcije u prsima, infekcije mokraćnih putova (bol pri mokrenju), prehlade i herpes
- alergijske reakcije koje su najvjerojatnije tijekom infuzije, ali se mogu javiti do 24 sata nakon infuzije
- proljev
- kašalj ili nedostatak zraka
- krvarenje iz nosa
- povišen krvni tlak
- bolovi u zglobovima ili leđima
- trzanje ili drhtanje mišića
- omaglica
- tremor (drhtanje, često šaka)
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- oticanje šaka ili gležnjeva.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- probavne tegobe
- zatvor
- kožni osip, uključujući akne ili mrlje
- navale crvenilao praćeno osjećajem vrućine ili crvenilo kože
- vrućica
- začepljen nos ili curenje iz nosa
- napeti ili bolni mišići
- bol u mišićima ili u šakama ili stopalima
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- nizak broj krvnih pločica
- povećana razina kalija u krvi
- promjene srčanog ritma ili srce kuca brže nego obično.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- stvaranje teških plikova po koži koji mogu ugroziti život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kapcima može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica.
- povratak ranije hepatitis B infekcije.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- ozbiljna virusna infekcija
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis).

Djeca i adolescenti s granulomatozom s poliangitisom (GPA) ili mikroskopskim poliangitisom (MPA)
Nuspojave opažene u djece i adolescenata s GPA-om ili MPA-om u načelu su bile sličnog tipa kao i one zabilježene u odraslih s GPA-om ili MPA-om. Najčešće opažene nuspojave bile su infekcije, alergijske reakcije i mučnina.

d) Bolesnici koji se liječe od običnog pemfigusa

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- alergijske reakcije koje su najvjerojatnije tijekom infuzije, ali se mogu javiti do 24 sata nakon infuzije
- glavobolja
- infekcije poput infekcija prsnog koša
- dugotrajna depresija
- opadanje kose.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- infekcije poput prehlade, herpesa, infekcije oka, gljivične infekcije usne šupljine kandidom i infekcija mokraćnih putova (bol pri mokrenju)
- poremećaji raspoloženja poput razdražljivosti i depresije
- poremećaji kože poput svrbeža, koprivnjače i dobroćudnih kvržica
- umor ili omaglica
- vrućica
- bol u zglobovima ili leđima
- bol u trbuhu
- bol u mišićima
- brže kucanje srca nego obično.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- ozbiljna virusna infekcija
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis).

Riximyo može uzrokovati i promjene u nalazima laboratorijskih pretraga koje provodi Vaš liječnik. Ako lijek Riximyo primate zajedno s drugim lijekovima, neke od nuspojava koje će se možda pojaviti mogu biti uzrokovane drugim lijekovima.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Riximyo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj se lijek također može čuvati u originalnom pakiranju izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 30 °C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 7 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. U takvoj situaciji, nemojte ponovno vraćati lijek u hladnjak radi čuvanja. Zapišite novi rok valjanosti na kutiju uključujući dan/mjesec/godinu. Ako ga ne uporabite do novog roka valjanosti ili roka valjanosti otisnutog na kutiji, ovisno o tome koji je raniji, lijek bacite.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Riximyo sadrži

- Djelatna tvar u lijeku Riximyo je rituksimab.
  Bočica od 10 ml sadrži 100 mg rituksimaba (10 mg/ml).
  Bočica od 50 ml sadrži 500 mg rituksimaba (10 mg/ml).

- Drugi sastojci su: natrijev citrat, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije. Pogledajte odlomak „Rituximab sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako Riximyo izgleda i sadržaj pakiranja

Riximyo je bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina, dostupna u obliku koncentrata za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Bočica od 10 ml – pakiranje od 2 ili 3 bočice.
Bočica od 50 ml – pakiranje od 1 ili 2 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Proizvođač

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.