

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rituzena 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg rituksimaba.

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg rituksimaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rituzena je indicirana u odraslih u sljedećim indikacijama:

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Rituzena je u kombinaciji s kemoterapijom indicirana u liječenju bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija II-IV koji prethodno nisu liječeni.

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

Rituzena je u kombinaciji s CHOP kemoterapijom (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) indicirana u liječenju bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim ne-Hodgkinovim limfomom velikih B-stanica.

Kronična limfocitna leukemija (KLL)

Rituzena je u kombinaciji s kemoterapijom indicirana za liječenje bolesnika s prethodno neliječenim i relapsirajućim/refraktornim KLL-om. Dostupni su samo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za bolesnike prethodno liječene monoklonskim antitijelima uključujući lijek Rituzena, kao i za bolesnike refraktorne na prethodno liječenje lijekom Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom.

Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

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

4.2 Doziranje i način primjene

Rituzena 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).

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

U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom i KLL-om potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se Rituzena ne primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

U bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom (Wegenerova granulomatoza) ili mikroskopskim poliangiitisom se prije prve infuzije lijeka Rituzena 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 Rituzena). Nakon toga, tijekom i nakon liječenja lijekom Rituzena treba peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 80 mg na dan i što brže postupno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi).

Doziranje

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinirano liječenje

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

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

Monoterapija

- Relapsirajući/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Rituzena u monoterapiji kod uvodnog 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/m² površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna.

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

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

Rituzena se treba davati u kombinaciji s CHOP kemoterapijom. Preporučena doza je 375 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se prvog dana svakog ciklusa kemoterapije nakon intravenske infuzije

glukokortikoidne komponente CHOP-a, tijekom 8 ciklusa. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rituzena u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima u liječenju difuznog ne-Hodgkinovog limfoma velikih B-stanica nisu ustanovljene.

Prilagodba doze tijekom liječenja

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

Kronična limfocitna leukemija

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 $> 25 \times 10^9/l$ preporučuje se primjena prednizona/prednizolona u dozi od 100 mg intravenski neposredno prije infuzije lijeka Rituzena kako bi se smanjila stopa i težina akutne infuzijske reakcije i/ili sindroma otpuštanja citokina.

Preporučena doza lijeka Rituzena 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 Rituzena.

Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

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

Preporučena doza lijeka Rituzena za poticanje remisije granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa iznosi 375 mg/m^2 tjelesne površine primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna (ukupno četiri infuzije).

U bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom preporučuje se profilaksa pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* tijekom i nakon liječenja lijekom Rituzena, prema potrebi.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rituzena u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Pripremljenu otopinu lijeka Rituzena treba primijeniti intravenskom infuzijom kroz posebnu infuzijsku liniju. Ne smije se primijeniti brzo intravenskom injekcijom niti kao bolus.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave sindroma otpuštanja citokina (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima u kojih se pojave znakovi teških reakcija, posebno jaka dispneja, bronhospazam ili hipoksija, odmah treba prekinuti primjenu infuzije. Bolesnicima s ne-Hodgkinovim limfomom tada treba procijeniti stanje zbog mogućeg sindroma lize tumora, što uključuje odgovarajuće laboratorijske pretrage te radiološko snimanje prsnog 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 prsnog 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 povezane s infuzijom (dio 4.8) obično se povlače nakon smanjenja brzine infuzije. Brzina infuzije može se povećati nakon poboljšanja simptoma.

Prva infuzija

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

Daljnje infuzije

Sve indikacije

Sljedeće doze lijeka Rituzena 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.

4.3 Kontraindikacije

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

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

Kontraindikacije za primjenu kod reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Svim bolesnicima s reumatoidnim artritisom, granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom koji se liječe lijekom rituksimab 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.

Nakon primjene rituksimaba prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom. Bolesnici se moraju redovito nadzirati zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML. Ako se sumnja na PML, daljnju primjenu treba

prekinuti dok se PML ne isključi. 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 DNK 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 rituksimab 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 lijekom rituksimab dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija

Reakcije na infuziju

Primjena lijeka rituksimab povezuje se s reakcijama povezanim s infuzijom, 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 rituksimaba u formulaciji za intravensku primjenu nakon njezina stavljanja u promet prijavljene su teške reakcije na infuziju sa smrtnim ishodom, koje su nastupile 30 minuta do 2 sata nakon početka prve intravenske infuzije rituksimaba. Kod tih 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 ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulirajućih zloćudnih stanica, kao što su bolesnici s KLL-om, u kojih može postojati povećan rizik od osobito teškog sindroma otpuštanja citokina, smije se liječiti samo 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 $> 25 \times 10^9/l$.

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

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

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

Srčani poremećaji

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

Hematološke toksičnosti

Iako rituksimab primijenjena u monoterapiji nema mijelosupresivan učinak, potreban je oprez kada se razmatra liječenje bolesnika s brojem neutrofila $< 2,5 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $< 75 \times 10^9/l$ jer je kliničko iskustvo u liječenju takvih bolesnika ograničeno. Rituksimab je 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 rituksimab potrebno je redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku, uključujući broj neutrofila i trombocita.

Infekcije

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

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

Osoba koje su primale rituksimab prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom. Većina je tih osoba bila izložena i citotoksičnoj kemoterapiji. Ograničeni podaci iz jednog ispitivanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om ukazuju da liječenje rituksimabom može također pogoršati ishod primarne infekcije hepatitisom B. Sve bolesnike mora se prije početka liječenja lijekom rituksimab 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 rituksimab. 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.

Nakon stavljanja rituksimaba u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi progresivne multifokalne

leukoencefalopatije (PML) u bolesnika s NHL-om i KLL-om (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika primala je rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom ili u postupku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja lijekom rituksimab nije ispitivana u bolesnika s NHL-om i KLL-om pa se cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje. Bolesnici liječeni lijekom rituksimab mogu primiti neživa cjepiva. Međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U nerandomiziranom ispitivanju, bolesnici u relapsu NHL-a niskog stupnja malignosti koji su primali monoterapiju rituksimabom su u usporedbi sa zdravim neliječnim 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*, influenza tipa A, zaušnjaci, rubela, varicela) prije terapije održala se najmanje 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom.

Kožne reakcije

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

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

Bolesnici s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni metotreksatom

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

Reakcije povezane s infuzijom

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

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Kod reumatoidnog artritisa je većina infuzijskih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima bila blage do umjerene težine. Najčešći simptomi bile su alergijske reakcije, kao što su glavobolja, svrbež, iritacija grla, navale crvenila, osip, urtikarija, hipertenzija i vrtoglavica. Općenito je udio bolesnika koji su imali neku reakciju povezanu s infuzijom bio veći nakon prve infuzije nego nakon druge infuzije u bilo kojem ciklusu liječenja.

Incidenca reakcija povezanih s infuzijom smanjivala se u daljnjim ciklusima (vidjeti dio 4.8). Prijavljene reakcije obično su se povukle nakon smanjenja brzine infuzije ili prekida infuzije rituksimaba te primjene antipiretika, antihistaminika i povremeno kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te, po potrebi, glukokortikoida. Bolesnike s postojećim srčanim tegobama i one koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima treba strogo nadzirati. Ovisno o težini infuzijske reakcije i potrebnim intervencijama valja privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka rituksimab. 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 rituksimab.

Nema podataka o sigurnosti lijeka rituksimab 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 pectoris te fibrilacija i undulacija atrijske. Stoga se u bolesnika s anamnezom srčanih poremećaja i onih koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima prije liječenja lijekom rituksimab 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 antihipertenzivne terapije 12 sati prije primjene infuzije lijeka rituksimab.

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

Srčani poremećaji

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

Infekcije

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

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

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

Infekcije virusom hepatitisa B

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

Sve bolesnike mora se prije početka liječenja lijekom rituksimab 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 rituksimab. 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.

Odgođena neutropenija

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

Kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonova sindroma, neke od njih sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). U slučaju takvog događaja,

uz sumnju na povezanost s lijekom rituksimab, liječenje se mora trajno prekinuti.

Cijepljenje

Liječnici trebaju provjeriti bolesnikov status cijepljenja i slijediti važeće smjernice o cijepljenju prije terapije lijekom rituksimab. Cijepljenje treba dovršiti najmanje 4 tjedna prije prve primjene lijeka rituksimab.

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

Bolesnici liječeni lijekom rituksimab mogu primiti neživa cjepiva. Međutim, stope odgovora na neživa cjepiva 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 u manje 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 lijeka rituksimab, ono se mora dovršiti najmanje 4 tjedna prije početka sljedećeg ciklusa lijeka rituksimab.

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, varicele i toksoida tetanusa općenito bili slični udjelima na početku liječenja.

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

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

Premalo je podataka iz kliničkih ispitivanja da bi se u potpunosti mogla procijeniti sigurnost sekvencijske primjene drugih DMARD-a (uključujući TNF-inhibitore i ostale biološke lijekove) nakon lijeka rituksimab (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 lijekom rituksimab koriste biološki lijekovi i/ili DMARD-i.

Zloćudne bolesti

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljicu barijeru.

Razine B-stanica u ljudske novorođenčadi nakon izloženosti majke lijeku rituksimab 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 rituksimab ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist od liječenja nadilazi potencijalni rizik.

Dojenje

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

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 lijeka rituksimab 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

Sažetak sigurnosnog profila (ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija)

Ukupni 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 i sindrom lize tumora), vidjeti dio 4.4
- infekcije, vidjeti dio 4.4
- kardiovaskularni događaji, vidjeti dio 4.4.

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili 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

Organski sustav	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, <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, +febrilna neutropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	poremećaji zgrušavanja, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija		prolazno povećanje serumske razine IgM-a ³	odgođena neutropenija ³
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije povezane s infuzijom ⁴ , angioedem	preosjetljivost		anafilaksija	sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina ⁴ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana s infuzijom ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećana razina LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski i poremećaji			depresija, nervoza			
Poremećaji živčanog sustava		parestezija, hipoestezija, agitacija, nesanica, vazodilatacija, omaglica, anksioznost	disgeuzija		periferna neuropatija, paraliza facijalnog živca ⁵	kranijalna neuropatija, gubitak drugih osjeta ⁵

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji oka		poremećaj u izlučivanju suza, konjunktivitis			težak gubitak vida ⁵	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u ušima				gubitak sluha ⁵
Srčani poremećaji		*infarkt miokarda ^{4 i 6} , aritmija, *fibrilacija atrijska, tahikardija, *srčani poremećaj	*zatajenje lijeve klijetke, *supraventrikularna tahikardija, *ventrikularna tahikardija, *angina, *ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji ^{4 i 6}	zatajenje srca ^{4 i 6}	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklasni i vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja		bronhospazam ⁴ , bolest dišnog sustava, bol u prsnoj koži, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća ⁷	zatajenje dišnog sustava ⁴	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestinalna perforacija ⁷	
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) ⁷	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		hipertonija, mialgija, artralgijska, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega ⁴	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, navale crvenila, opća slabost, sindrom prehlade, *umor, *drhtavica, *zatajenje više organa ⁴	bol na mjestu infuzije			
Pretrage	smanjene razine IgG-a					

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
-----------------	------------	-------	-------------	---------	--------------	-----------

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 relapsirajućem/refraktornom KLL-u

² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.

³ Vidjeti i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku.

⁴ Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom.

⁵ Znakovi i simptomi kranijalne neuropatije. Pojavili su se u različito vrijeme do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja rituksimabom.

⁶ Primijećeno najčešće u bolesnika s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotskišnom kemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom.

⁷ Obuhvaća slučajeve sa smrtnim ishodom.

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

Opis odabranih nuspojava

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 navale 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 atrijske, plućni edem, akutna reverzibilna trombocitopenija. Pogoršanja već postojećih srčanih poremećaja, npr. angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca, ili teški srčani događaji (zatajenje srca, infarkt miokarda, fibrilacija atrijske, plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otušavanja 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 %.

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, varicela zoster virus i herpes simpleks virus), JC virusom (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)) te virusom hepatitisa C. Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima.

Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih u bolesnika koji su primali rituksimab u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom. U bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om incidencija hepatitisa 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 relapsirajućeg/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 $1 \times 10^9/l$ između 24. i 42. dana od posljednje doze) ili se pojavila kasnije (definirano kao broj neutrofila niži od $1 \times 10^9/l$ nakon više od 42 dana od posljednje doze u bolesnika koji ranije nisu imali 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 relapsirajućeg/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 serumске 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 pectoris 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 atrijsku, infarkt miokarda, zatajenje lijeve klijetke i ishemijski miokard) 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 atrijska, 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 relapsirajuće/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 relapsirajuće/refraktorne bolesti (3 % R-FC, 3 % FC).

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

Probavni poremećaji

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

Razine IgG-a

U kliničkom ispitivanju terapije održavanja rituksimabom u relapsirajućem/refraktornom folikularnom limfomu, medijan vrijednosti IgG-a nakon početne terapije bio je ispod donje granice normalnih vrijednosti (< 7 g/l) i u opservacijskoj 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

Stariji bolesnici (≥ 65 godina):

Incidencija nuspojava svih stupnjeva i nuspojava stupnja 3/4 bila je slična u starijih i mlađih bolesnika (< 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

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

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

Sažetak sigurnosnog profila (reumatoidni artritis)

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

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

Bolesnici su primali 2 x 1000 mg rituksimaba u razmacima od dva tjedna kao dodatni 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

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

Najčešće nuspojave koje se smatraju posljedicom primjene rituksimaba bile su reakcije povezane s infuzijom. Ukupna 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 2 Sažetak nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali rituksimab

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva, infekcije mokraćnih puteva	bronhitis, sinusitis, gastroenteritis, tineia pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B
Poromecelijski i limfni sustava		neutropenija ¹		odgođena neutropenija ²	reakcija nalik serumskoj bolesti

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	³ reakcije povezane s infuzijom (hipertenzija, mučnina, osip, vrućica, svrbež, urtikarija, iritacija grla, navale vrućine, hipotenzija, rinitis, tresavica, tahikardija, umor, bol u ustima i ždrijelu, periferni edem, eritem)		³ reakcije povezane s infuzijom (generalizirani edem, bronhospazam, piskanje, edem larinksa, angioneurotski edem, opći svrbež, anafilaksija, anafilaktoidna reakcija)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolesterolemija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, tjeskoba			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija, migrena, omaglica, išijas			
Srčani poremećaji				angina pectoris, fibrilacija atrijska, zatajenje srca, infarkt	undulacija atrijska
Poremećaji probavnog sustava		dispepsija, proljevo, gastroezofagealni refluks, vrućica, bol u gornjem abdomenu			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
Poremećaji mišićno-koštanog sustava		artralgijski bol u kostima i mišićima, osteoartritis, burzitis			
Pretrage	nižene razine IgM-a ⁴	nižene razine IgG-a ⁴			

¹ Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju laboratorijskih vrijednosti prikupljenih tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola i kliničkim ispitivanjima

² Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

³ Reakcije koje se javljaju tijekom ili u roku od 24 sata od infuzije. Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku.

Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti kao posljedica preosjetljivosti i/ili mehanizma djelovanja.

⁴ Uključuje opažanja zabilježena tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola.

⁵ Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom

Opis odabranih nuspojava

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.

Reakcije povezane s infuzijom

Najčešće nuspojave nakon primitka rituksimaba u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije povezane s infuzijom. 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 ispitivanju 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 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 i.v. 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 primjene rituksimaba u liječenju autoimunih bolesti prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. To uključuje primjenu u reumatoidnom artritisu i neodobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti kao što su sistemski lupus eritematosus i vaskulitis.

U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom koji primaju rituksimab u kombinaciji s citotoksičnom 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 artritismom 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.

Sažetak sigurnosnog profila (granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis)

U kliničkom ispitivanju kod granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa 99 bolesnika je liječeno rituksimabom (375 mg/m², jedanput tjedno tijekom 4 tjedna) i glukokortikoidima (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 3 su sve nuspojave koje su se javile s incidencijom od ≥ 5 % u skupini koja je primala rituksimab.

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

Organski sustav Nuspojava	Rituksimab (n = 99)
Infekcije i infestacije	
infekcije mokraćnih puteva	7 %
bronhitis	5 %
herpes zoster	5 %
nazofaringitis	5 %
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
trombocitopenija	7 %
Poremećaji imunološkog sustava	
sindrom otpuštanja citokina	5 %
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hiperkalijemija	5 %

Organski sustav Nuspojava	Rituksimab (n = 99)
Psihijatrijski poremećaji	
nesanica	14 %
Poremećaji živčanog sustava	
omaglica	10 %
tremor	10 %
Krvožilni poremećaji	
hipertenzija	12 %
navale crvenila	5 %
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
kašalj	12 %
dispneja	11 %
epistaksa	11 %
kongestija nosa	6 %
Poremećaji probavnog sustava	
proljevo	18 %
dispepsija	5 %
konstipacija	5 %
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
akne	7 %
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
grčevi mišića	18 %
artralgija	15 %
bol u leđima	10 %
mišićna slabost	5 %
bol u kostima i mišićima	5 %
bol u udovima	5 %
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
periferni edem	16 %
Pretrage	
snižene razine hemoglobina	6 %

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkom ispitivanju u indicijama GPA i MPA reakcije povezane s infuzijom su definirane kao bilo koji štetni događaj koji je nastupio unutar 24 sata od infuzije i koji je ispitivač populacije u ispitivanju sigurnosti lijeka smatrao povezanim s infuzijom. Devedeset i devet je bolesnika liječeno rituksimabom i 2 % ih je imalo 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.

Infekcije

U 99 bolesnika liječenih rituksimabom ukupna stopa infekcija iznosila je približno 237 na 100 bolesnik-godina (95 % CI 197-285) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene i uglavnom su obuhvaćale infekcije gornjih dišnih puteva, herpes zoster i infekcije mokraćnih puteva.

Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je približno 25 na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u skupini koja je primala rituksimab bila je upala pluća, s učestalošću od 4 %.

Zloćudne bolesti

Incidencija zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih rituksimabom u kliničkom ispitivanju u indicijama granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa 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.

Kardiovaskularne nuspojave

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

Neurološki događaji

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

Hipogamaglobulinemija

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

Neutropenija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju neinferiornosti rituksimaba u liječenju granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa, 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. Učinak višestrukih ciklusa rituksimaba na razvoj neutropenije u bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom nije ispitivan u kliničkim ispitivanjima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

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/m²), 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; ATK oznaka: L01XC02

Rituzena je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više 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.

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 bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom broj perifernih B-stanica smanjio se na < 10 stanica/μl nakon dvije tjedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² 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 iskustva u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i kronične limfocitne leukemije

Folikularni limfom

Monoterapija

Početno liječenje, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna

U pivotalnom je ispitivanju 166 bolesnika s relapsirajućim ili kemorezistentnim, nisko malignim ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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 ektranodalna 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 ($p = 0.016$). 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 relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti primilo je rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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 relapsirajućim ili kemorezistentnim proširenim ne-Hodgkinovim limfomom (promjer jedne lezije ≥ 10 cm) niskog stupnja malignosti ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom je primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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 relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti, u kojih je postignut očekivani klinički odgovor na prethodno liječenje rituksimabom, ponovno liječeno rituksimabom u dozi od 375 mg/m² 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 podvignuta 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 (ciklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do najviše 2 mg prvog dana liječenja, prednizolon 40 mg/m²/dan od prvog do petog dana liječenja) svaka 3 tjedna u 8 ciklusa liječenja, ili rituksimaba u dozi od 375 mg/m² 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

prestanaka 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 4.

Tablica 4 Sažetak najvažnijih rezultata četiriju randomiziranih ispitivanja 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	0 21	Medijan TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mjeseci 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Medijan TTF: 2,6 godina Nije dostignuto $p < 0,001$	18 mjeseci 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Medijan PFS: 28,8 Nije dostignuto $p < 0,0001$	48 mjeseci 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	Medijan EFS: 36 Nije dostignuto $p < 0,0001$	42 mjeseci 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*)

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

U randomiziranom otvorenom ispitivanju ukupno je 399 prethodno neliječenih starijih bolesnika (u dobi od 60 do 80 godina) s difuznim limfomom velikih B-stanica primalo standardnu CHOP kemoterapiju (ciklofosamid 750 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ do najviše 2 mg prvog dana liječenja te prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ 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). Rituzena je primijenjena prvog dana ciklusa liječenja.

Završna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve randomizirane bolesnike (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medijan praćenja iznosio je približno 31 mjesec. Dvije liječene skupine bile su dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Završna analiza potvrdila je da je liječenje R-CHOP-om povezano s klinički relevantnim i statističkim značajnim poboljšanjem trajanja preživljenja bez pojave događaja (primarni parametar djelotvornosti; događajem se smatrala smrt, relaps ili progresija limfoma odnosno početak novog liječenja limfoma) ($p = 0,0001$). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, medijan preživljenja bez događaja iznosio je 35 mjeseci za R-CHOP skupinu, odnosno 13 mjeseci za

CHOP skupinu, što predstavlja smanjenje rizika za 41 %. Nakon 24 mjeseca procjene ukupnog preživljenja iznosile su 68,2 % za R-CHOP skupinu, odnosno 57,4 % za CHOP skupinu. Kasnija analiza trajanja ukupnog preživljenja, provedena nakon medijana praćenja od 60 mjeseci, potvrdila je prednost liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om ($p = 0,0071$), što predstavlja smanjenje rizika za 32 %.

Analiza svih sekundarnih parametara (stope odgovora, preživljenja bez progresije bolesti, preživljenja bez bolesti, trajanja odgovora) potvrdila je pozitivan učinak liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om. Ukupna stopa odgovora nakon osmog ciklusa iznosila je 76,2 % u skupini liječenoj R-CHOP-om, a 62,4 % u skupini liječenoj CHOP-om ($p = 0,0028$). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46 %, a rizik od relapsa za 51 %. U svim podskupinama bolesnika (s obzirom na spol, dob, dobno prilagođen međunarodni prognostički indeks (engl. *International Prognostic Index*, IPI), Ann Arbor stadij, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), koncentraciju β_2 -mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ekstrasnodalna sijela, zahvaćenost koštane srži) omjer rizika za preživljenje bez događaja (R-CHOP u odnosu na CHOP) bio je manji od 0,83, a za ukupno preživljenje manji od 0,95. Liječenje R-CHOP-om dovelo je do poboljšanja ishoda i za visokorizične i za niskorizične bolesnike prema dobno prilagođenom međunarodnom prognostičkom indeksu.

Klinički laboratorijski nalazi

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

Kronična limfocitna leukemija

U dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja ukupno je 847 prethodno neliječenih bolesnika i 552 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om randomizirano da primaju FC kemoterapiju (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², prva tri dana) svaka 4 tjedna kroz 6 ciklusa, ili rituksimab kombinaciji s FC kemoterapijom (R-FC). Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu jedan dan prije kemoterapije i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Bolesnici su isključeni iz ispitivanja relapsirajućeg/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 5a i Tablica 5b) i 552 bolesnika (276 R-FC, 276 FC) u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (Tablica 6).

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 ($p < 0,001$, 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 5a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se opažala u većini podskupina bolesnika analiziranih prema početnom riziku bolesti (Binet stadiji A-C) (Tablica 5b).

Tablica 5a Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije
Pregled rezultata djelotvornosti za rituksimab + FC u odnosu na samo FC
(medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0319	27 %
Preživljenje bez događaja	31,3	51,8	< 0,0001	44 %

Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.p.
CR stope	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.p.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Vrijeme do novog liječenja	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

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

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

**: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Tablica 5b Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije
Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije bolesti prema Binetovom stadiju
(ITT populacija) – medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec

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

CI: interval pouzdanosti

U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog 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 analiziranim prema početnom riziku bolesti. Prijavljeno je blago, ali ne značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u R-FC skupini u usporedbi s FC skupinom.

Tablica 6 Liječenje relapsirajuće/refraktorne kronične limfocitne leukemije – 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. 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

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 relapsirajućim/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

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

Klinička iskustva u liječenju granulomatoze s poliangiitisom (Wegenerova granulomatoza) i mikroskopskog poliangiitisa

Ukupno je 197 bolesnika u dobi od 15 ili više godina s teškom aktivnom granulomatozom s poliangiitisom (75 %) i mikroskopskim poliangiitisom (24 %) sudjelovalo i 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/m²) 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 (i.v.) terapiju metilprednizolonom u dozi od 1000 mg na dan (ili drugi glukokortikoid u ekvivalentnoj dozi), a zatim peroralni prednizon (1 mg/kg na dan, ali ne više od 80 mg na dan). Postupno smanjivanje doze prednizona moralo se dovršiti do isteka 6 mjeseci od prve primjene ispitivnog 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 7).

Djelotvornost je opažena i u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i u bolesnika s relapsirajućom bolešću (Tablica 8).

Tablica 7. Postotak bolesnika koji su postigli potpunu remisiju nakon 6 mjeseci (populacija s namjerom liječenja*)

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

CI = interval pouzdanosti

* pretpostavka najgoreg slučaja

^a Neinferiornost je pokazana 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 8. 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.

Ponovno liječenje rituksimabom

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

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

Laboratorijski nalazi

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne-Hodgkinov limfom

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 298 bolesnika s NHL-om koji su primili jednu ili više infuzija rituksimaba, samog ili u kombinaciji s CHOP terapijom (primijenjene doze rituksimaba bile su u rasponu od 100 do 500 mg/m²), procijenjena 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 0,55 l/dan, a za volumen distribucije u središnjem odjeljku (V1) 2,7 l. 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 varijablnostima CL2 rituksimaba u podacima prikupljenima od 161 bolesnika koji su primali 375 mg/m² rituksimaba 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 m²) odnosno istodobnu CHOP terapiju bile su relativno male (27,1 % odnosno 19,0 %). Dob, spol i procjena sposobnosti za svakodnevni život prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije nisu utjecali na farmakokinetiku rituksimaba. Ova analiza upućuje na zaključak da prilagodba doze rituksimaba prema bilo kojoj od testiranih kovarijanti vjerojatno neće znatno smanjiti njegove farmakokinetičke varijabilnosti.

Srednja vrijednost C_{max} nakon četvrte intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m², 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/m² 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/m² u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP kemoterapije sličan je profilu rituksimaba kada se primjenjuje samostalno.

Kronična limfocitna leukemija

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

Reumatoidni artritis

Nakon dvije intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 1000 mg u razmaku od 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 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 571 i 171 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 298 i 341 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Nakon druge se infuzije prosječni C_{max} kretao između 183 i 198 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 355 i 404 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije iznosilo je od 15 do 16 dana u skupini koja je primala dozu od 2 x 500 mg te 17 do 21 dan u skupini koja je primala dozu od 2 x 1000 mg. Prosječni C_{max} za obje je doze bio 16 % do 19 % veći nakon druge infuzije u usporedbi s prvom infuzijom.

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

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka za 97 bolesnika s s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom koji su primali rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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). Čini se da su farmakokinetički parametri rituksimaba u tih bolesnika slični onima opaženima u bolesnika s

reumatoidnim artritisom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja razvojne toksičnosti koja su provedena na *Cynomolgus* majmunima pri dozama do 100 mg/kg (primjena od 20. do 50. dana gestacije) nisu pokazala znakove toksičnosti za fetus koju bi uzrokovao rituksimab. Ipak, primijećena je o dozi ovisna farmakološka deplecija B-stanica u limfoidnim organima fetusa, koja se nastavila postnatalno i bila popraćena smanjenjem 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 ustanovilo kancerogeni potencijal rituksimaba.

Nisu provedena specifična istraživanja kojima bi se utvrdio učinak rituksimaba na plodnost. U istraživanjima opće toksičnosti na *Cynomolgus* majmunima nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka niti ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev citrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Razrijeđeni lijek

Pripremljena infuzijska otopina rituksimaba fizikalno je i kemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a nakon toga još 12 sati na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C).

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli 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). Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) s butil gumenim čepom koje sadrže 100 mg rituksimaba u 10 ml. Pakiranje od 2 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rituzena je dostupna u sterilnim, jednokratnim apirogenim bočicama, bez konzervansa.

U aseptičkim uvjetima izvucite potrebnu količinu lijeka Rituzena 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 D-glukoze. Lagano preokrenite vrećicu kako bi se izmiješao sadržaj i izbjeglo pjenjenje. Potrebno je voditi brigu o sterilnosti pripremljene otopine. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakterioostatike, mora se primjenjivati aseptička tehnika. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

EU/1/17/1206/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIJUE TEKSTA

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rituzena 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg rituksimaba.

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg rituksimaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rituzena je indicirana u odraslih u sljedećim indikacijama:

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Rituzena je u kombinaciji s kemoterapijom indicirana u liječenju bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija II-IV koji prethodno nisu liječeni.

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

Rituzena je u kombinaciji s CHOP kemoterapijom (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) indicirana u liječenju bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim ne-Hodgkinovim limfomom velikih B-stanica.

Kronična limfocitna leukemija (KLL)

Rituzena je u kombinaciji s kemoterapijom indicirana za liječenje bolesnika s prethodno neliječenim i relapsirajućim/refraktornim KLL-om. Dostupni su samo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za bolesnike prethodno liječene monoklonskim antitijelima uključujući lijek Rituzena, kao i za bolesnike refraktorne na prethodno liječenje lijekom Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom.

Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

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

4.2 Doziranje i način primjene

Rituzena 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).

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

U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom i KLL-om potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se Rituzena ne primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

U bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom (Wegenerova granulomatoza) ili mikroskopskim poliangiitisom se prije prve infuzije lijeka Rituzena 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 Rituzena). Nakon toga, tijekom i nakon liječenja lijekom Rituzena treba peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 80 mg na dan i što brže postupno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi).

Doziranje

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinirano liječenje

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

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

Monoterapija

- Relapsirajući/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Rituzena u monoterapiji kod uvodnog 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/m² površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna.

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

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

Rituzena se treba davati u kombinaciji s CHOP kemoterapijom. Preporučena doza je 375 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se prvog dana svakog ciklusa kemoterapije nakon intravenske infuzije glukokortikoidne komponente CHOP-a, tijekom 8 ciklusa. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rituzena u

kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima u liječenju difuznog ne-Hodgkinovog limfoma velikih B-stanica nisu ustanovljene.

Prilagodba doze tijekom liječenja

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

Kronična limfocitna leukemija

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 $> 25 \times 10^9/l$ preporučuje se primjena prednizona/prednizolona u dozi od 100 mg intravenski neposredno prije infuzije lijeka Rituzena kako bi se smanjila stopa i težina akutne infuzijske reakcije i/ili sindroma otpuštanja citokina.

Preporučena doza lijeka Rituzena 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 Rituzena.

Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

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

Preporučena doza lijeka Rituzena za poticanje remisije granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa iznosi 375 mg/m^2 tjelesne površine primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna (ukupno četiri infuzije).

U bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom preporučuje se profilaksa pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* tijekom i nakon liječenja lijekom Rituzena, prema potrebi.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rituzena u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Preporučenu otopinu lijeka Rituzena 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 ne-Hodgkinovim limfomom tada treba procijeniti stanje zbog mogućeg sindroma lize tumora, što uključuje odgovarajuće laboratorijske pretrage te radiološko snimanje prsnog 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 prsnog 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 povezane s infuzijom (dio 4.8) obično se povlače nakon smanjenja brzine infuzije. Brzina infuzije može se povećati nakon poboljšanja simptoma.

Prva infuzija

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

Daljnje infuzije

Sve indikacije

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

Kontraindikacije za primjenu kod reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Svim bolesnicima s reumatoidnim artritisom, granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom koji se liječe lijekom rituksimab 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.

Nakon primjene rituksimaba prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom. Bolesnici se moraju redovito nadzirati zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML. Ako se sumnja na PML, daljnju primjenu treba prekinuti dok se PML ne isključi. 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 DNK 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 rituksimab 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 lijekom rituksimab dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija

Reakcije na infuziju

Primjena lijeka rituksimab povezuje se s reakcijama povezanim s infuzijom, 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 rituksimaba u formulaciji za intravensku primjenu nakon njezina 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 rituksimabom. 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, hiperfatsenijom, 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 ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulirajućih zloćudnih stanica, kao što su bolesnici s KLL-om, u kojih može postojati povećan rizik od osobito teškog sindroma otpuštanja citokina, smije se liječiti samo 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 $> 25 \times 10^9/l$.

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

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

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

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

Srčani poremećaji

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

Hematološke toksikosti

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

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

Infekcije

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

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

U osoba koje su primale rituksimab prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom. Većina je tih osoba bila izložena i citotoksičnoj kemoterapiji. Ograničeni podaci iz jednog ispitivanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om ukazuju da liječenje rituksimabom može također pogoršati ishod primarne infekcije hepatitisom B. Sve bolesnike mora se prije početka liječenja lijekom rituksimab 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 rituksimab. 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.

Nakon stavljanja rituksimaba u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika s NHL-om i KLL-om (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika

primala je rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom ili u postupku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja lijekom rituksimab nije ispitivana u bolesnika s NHL-om i KLL-om pa se cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje. Bolesnici liječeni lijekom rituksimab mogu primiti neživa cjepiva. Međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U nerandomiziranom ispitivanju, bolesnici u relapsu NHL-a niskog stupnja malignosti koji su primali monoterapiju rituksimabom su u usporedbi sa zdravim neliječnim 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*, influenza tip A, zaušnjaci, rubela, varicela) prije terapije održala se najmanje 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom.

Kožne reakcije

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

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

Bolesnici s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni metotreksatom

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

Reakcije povezane s infuzijom

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

Nakon stavljanja lijeka u primjetu 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 vrtoglavica. 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 rituksimabom te primjene antipiretika, antihistaminika i povremeno kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te, po potrebi, glukokortikoida. Bolesnike s postojećim srčanim tegobama i one koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima treba strogo nadzirati. Ovisno o težini infuzijske reakcije i potrebnim intervencijama valja privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka rituksimab. 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 rituksimab.

Nema podataka o sigurnosti lijeka rituksimab 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 pectoris te fibrilacija i undulacija atrijske. Stoga se u bolesnika s anamnezom srčanih poremećaja i onih koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima prije liječenja lijekom rituksimab 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 antihipertenzivne terapije 12 sati prije primjene infuzije lijeka rituksimab.

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

Srčani poremećaji

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

Infekcije

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

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

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

Infekcije virusom hepatitisa B

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

Sve bolesnike mora se prije početka liječenja lijekom rituksimab 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 rituksimab. Bolesnici s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb) trebaju prije početka liječenja konzultirati stručnjake za jetrene bolesti te ih treba nadzirati i liječiti sukladno lokalnim standardima s ciljem prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Odgodena neutropenija

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

Kožne reakcije

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

Cijepljenje

Liječnici trebaju provjeriti bolesnikov status cijepljenja i slijediti važeće smjernice o cijepljenju prije terapije lijekom rituksimab. Cijepljenje treba dovršiti najmanje 4 tjedna prije prve primjene lijeka rituksimab.

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

Bolesnici liječeni lijekom rituksimab 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 lijeka rituksimab, ono se mora dovršiti najmanje 4 tjedna prije početka sljedećeg ciklusa lijeka rituksimab.

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

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

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

Premalo je podataka iz kliničkih ispitivanja da bi se u potpunosti mogla procijeniti sigurnost sekvencijske primjene drugih DMARD-a (uključujući TNF-inhibitore i ostale biološke lijekove) nakon lijeka rituksimab (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 lijekom rituksimab koriste biološki lijekovi i/ili DMARD-i.

Zloćudne bolesti

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

Nakon primjene rituksimaba 283 bolesnika s reumatoidnim artritismom 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 rituksimab.

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljичnu barijeru.

Razine B-stanica u ljudske novorođenčadi nakon izloženosti majke lijeku rituksimab 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 rituksimab ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako moguća korist od liječenja nadilazi potencijalni rizik.

Dojenje

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

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 lijeka rituksimab 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

Sažetak sigurnosnog profila (ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija)

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 i sindrom lize tumora),

vidjeti dio 4.4

- infekcije, vidjeti dio 4.4
- kardiovaskularni događaji, vidjeti dio 4.4.

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili 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

Organski sustav	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 , + <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, +febrilna neutropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	poremećaji zgrušavanja, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija		prolazno povećanje serumske razine IgM-a ³	odgođena neutropenija ³
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije povezane s infuzijom ⁴ , angioedem	preosjetljivost		anafilaksija	sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina ⁴ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana s infuzijom ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećana razina LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski i poremećaji			depresija, nervoza			
Poremećaji živčanog sustava		parestezija, hipoestezija, agitacija, nesanica, vazodilatacija, omaglica, anksioznost	disgeuzija		periferna neuropatija, paraliza facijalnog živca ⁵	kranijalna neuropatija, gubitak drugih osjeta ⁵

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji oka		poremećaj u izlučivanju suza, konjunktivitis			težak gubitak vida ⁵	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u ušima				gubitak sluha ⁵
Srčani poremećaji		*infarkt miokarda ^{4 i 6} , aritmija, *fibrilacija atrijska, tahikardija, *srčani poremećaj	*zatajenje lijeve klijetke, *supraventrikularna tahikardija, *ventrikularna tahikardija, *angina, *ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji ^{4 i 6}	zatajenje srca ^{4 i 6}	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklaslični i vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja		bronhospazam ⁴ , bolest dišnog sustava, bol u prsnoj koži, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća ⁷	zatajenje dišnog sustava ⁴	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestinalna perforacija ⁷	
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) ⁷	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		hipertonija, mialgija, artralgijska, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega ⁴	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, navale crvenila, opća slabost, sindrom prehlade, *umor, *drhtavica, *zatajenje više organa ⁴	bol na mjestu infuzije			
Pretrage	smanjene razine IgG-a					

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
-----------------	------------	-------	-------------	---------	--------------	-----------

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 relapsirajućem/refraktornom KLL-u

² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.

³ Vidjeti i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku.

⁴ Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom.

⁵ Znakovi i simptomi kranijalne neuropatije. Pojavili su se u različito vrijeme do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja rituksimabom.

⁶ Primijećeno najčešće u bolesnika s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotskišnom kemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom.

⁷ Obuhvaća slučajeve sa smrtnim ishodom.

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

Opis odabranih nuspojava

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 navale 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 atrijske, plućni edem, akutna reverzibilna trombocitopenija. Pogoršanja već postojećih srčanih poremećaja, npr. angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca, ili teški srčani događaji (zatajenje srca, infarkt miokarda, fibrilacija atrijske, plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otušavanja 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 %.

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, varicela zoster virus i herpes simplex virus), JC virusom (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)) te virusom hepatitisa C. Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima.

Prijavljene su slučajeve reaktivacije hepatitisa B, većina njih u bolesnika koji su primali rituksimab u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom. U bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om incidencija hepatitisa 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 relapsirajućeg/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 $1 \times 10^9/l$ između 24. i 42. dana od posljednje doze) ili se pojavila kasnije (definirano kao broj neutrofila niži od $1 \times 10^9/l$ nakon više od 42 dana od posljednje doze u bolesnika koji ranije nisu imali 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 relapsirajućeg/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 pectoris 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 atriya, infarkt miokarda, zatajenje lijeve klijetke i ishemijski 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 atriya, bila je veća u skupini liječenoj kombinacijom R-CHOP (14 bolesnika, 6,9 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala CHOP (3 bolesnika, 1,5 %). Sve su se te aritmije pojavile vezano uz infuziju rituksimaba ili su bile povezane s predisponirajućim stanjima kao što su vrućica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeća bolest 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 relapsirajuće/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 relapsirajuće/refraktorne bolesti (3 % R-FC, 3 % FC).

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

Probavni poremećaji

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

Razine IgG-a

U kliničkom ispitivanju terapije održavanja rituksimabom u relapsirajućem/refraktornom folikularnom limfomu, medijan vrijednosti IgG-a nakon početne terapije bio je ispod donje granice normalnih vrijednosti (< 7 g/l) i u opservacijskoj 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

Stariji bolesnici (≥ 65 godina):

Incidencija nuspojava svih stupnjeva i nuspojava stupnja 3/4 bila je slična u starijih i mlađih bolesnika (< 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

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Incidencija hematoloških i limfatičkih nuspojava stupnja 3/4 bila je veća u starijih bolesnika u usporedbi s mlađim bolesnicima (< 65 godina) s prethodno neliječnim ili relapsirajućim/refraktornim KLL-om.

Sažetak sigurnosnog profila (reumatoidni artritis)

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

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

Bolesnici su primali 2 x 1000 mg rituksimaba u razmacima od dva tjedna kao dodatni 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

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

Najčešće nuspojave koje se smatraju posljedicom primjene rituksimaba bile su reakcije povezane s infuzijom. Ukupna 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 2 Sažetak nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali rituksimab

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva, infekcije mokraćnih puteva	bronhitis, sinusitis, gastroenteritis, tineia pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B
Poromecelijski i limfni sustava		neutropenija ¹		odgođena neutropenija ²	reakcija nalik serumskoj bolesti

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	³ reakcije povezane s infuzijom (hipertenzija, mučnina, osip, vrućica, svrbež, urtikarija, iritacija grla, navale vrućine, hipotenzija, rinitis, tresavica, tahikardija, umor, bol u ustima i ždrijelu, periferni edem, eritem)		³ reakcije povezane s infuzijom (generalizirani edem, bronhospazam, piskanje, edem larinksa, angioneurotski edem, opći svrbež, anafilaksija, anafilaktoidna reakcija)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolesterolemija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, tjeskoba			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija, migrena, omaglica, išijas			
Srčani poremećaji				angina pectoris, fibrilacija atrijska, zatajenje srca, infarkt	undulacija atrijska
Poremećaji probavnog sustava		dispepsija, proljevo, gastroezofagealni refluks, vrućica, bol u gornjem abdomenu			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
Poremećaji mišićno-koštanog sustava		artralgijski bol u kostima i mišićima, osteoartritis, burzitis			
Pretrage	nižene razine IgM-a ⁴	nižene razine IgG-a ⁴			

¹ Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju laboratorijskih vrijednosti prikupljenih tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola i kliničkim ispitivanjima

² Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

³ Reakcije koje se javljaju tijekom ili u roku od 24 sata od infuzije. Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku.

Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti kao posljedica preosjetljivosti i/ili mehanizma djelovanja.

⁴ Uključuje opažanja zabilježena tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola.

⁵ Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom

Opis odabranih nuspojava

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.

Reakcije povezane s infuzijom

Najčešće nuspojave nakon primitka rituksimaba u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije povezane s infuzijom. 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 ispitivanju 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 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 i.v. 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 primjene rituksimaba u liječenju autoimunih bolesti prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. To uključuje primjenu u reumatoidnom artritisu i neodobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti kao što su sistemski lupus eritematosus i vaskulitis.

U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom koji primaju rituksimab u kombinaciji s citotoksičnom 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 artritismom 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.

Sažetak sigurnosnog profila (granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis)

U kliničkom ispitivanju kod granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa 99 bolesnika je liječeno rituksimabom (375 mg/m², jedanput tjedno tijekom 4 tjedna) i glukokortikoidima (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 3 su sve nuspojave koje su se javile s incidencijom od ≥ 5 % u skupini koja je primala rituksimab.

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

Organski sustav Nuspojava	Rituksimab (n = 99)
Infekcije i infestacije	
infekcije mokraćnih puteva	7 %
bronhitis	5 %
herpes zoster	5 %
nazofaringitis	5 %
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
trombocitopenija	7 %
Poremećaji imunološkog sustava	
sindrom otpuštanja citokina	5 %
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hiperkalijemija	5 %

Organski sustav Nuspojava	Rituksimab (n = 99)
Psihijatrijski poremećaji	
nesanica	14 %
Poremećaji živčanog sustava	
omaglica	10 %
tremor	10 %
Krvožilni poremećaji	
hipertenzija	12 %
navale crvenila	5 %
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
kašalj	12 %
dispneja	11 %
epistaksa	11 %
kongestija nosa	6 %
Poremećaji probavnog sustava	
proljevi	18 %
dispepsija	5 %
konstipacija	5 %
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
akne	7 %
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
grčevi mišića	18 %
artralgija	15 %
bol u leđima	10 %
mišićna slabost	5 %
bol u kostima i mišićima	5 %
bol u udovima	5 %
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
periferni edem	16 %
Pretrage	
snižene razine hemoglobina	6 %

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkom ispitivanju u indicijama GPA i MPA reakcije povezane s infuzijom su definirane kao bilo koji štetni događaj koji je nastupio unutar 24 sata od infuzije i koji je ispitivač populacije u ispitivanju sigurnosti lijeka smatrao povezanim s infuzijom. Devedeset i devet je bolesnika liječeno rituksimabom i 2 % ih je imalo 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.

Infekcije

U 99 bolesnika liječenih rituksimabom ukupna stopa infekcija iznosila je približno 237 na 100 bolesnik-godina (95 % CI 197-285) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene i uglavnom su obuhvaćale infekcije gornjih dišnih puteva, herpes zoster i infekcije mokraćnih puteva.

Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je približno 25 na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u skupini koja je primala rituksimab bila je upala pluća, s učestalošću od 4 %.

Zloćudne bolesti

Incidencija zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih rituksimabom u kliničkom ispitivanju u indicijama granulomatoze s poliangiitismom i mikroskopskog poliangiitisa 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.

Kardiovaskularne nuspojave

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

Neurološki događaji

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

Hipogamaglobulinemija

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

Neutropenija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju neinferiornosti rituksimaba u liječenju granulomatoze s poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa, 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. Učinak višestrukih ciklusa rituksimaba na razvoj neutropenije u bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom nije ispitivan u kliničkim ispitivanjima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

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/m²), 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; ATK oznaka: L01XC02

Rituzena je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više 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.

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 bolesnika s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom broj perifernih B-stanica smanjio se na < 10 stanica/μl nakon dvije tjedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² 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 iskustva u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i kronične limfocitne leukemije

Folikularni limfom

Monoterapija

Početno liječenje, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna

U pivotalnom je ispitivanju 166 bolesnika s relapsirajućim ili kemorezistentnim, nisko malignim ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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 ektranodalna 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 ($p = 0.016$). 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 relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti primilo je rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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 relapsirajućim ili kemorezistentnim proširenim ne-Hodgkinovim limfomom (promjer jedne lezije ≥ 10 cm) niskog stupnja malignosti ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom je primilo rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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 relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti, u kojih je postignut očekivani klinički odgovor na prethodno liječenje rituksimabom, ponovno liječeno rituksimabom u dozi od 375 mg/m² 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 podvignuta 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 (ciklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do najviše 2 mg prvog dana liječenja, prednizolon 40 mg/m²/dan od prvog do petog dana liječenja) svaka 3 tjedna u 8 ciklusa liječenja, ili rituksimaba u dozi od 375 mg/m² 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

prestanaka 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 4.

Tablica 4 Sažetak najvažnijih rezultata četiriju randomiziranih ispitivanja 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	0 21	Medijan TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mjesec a 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Medijan TTF: 2,6 godina Nije dostignuto $p < 0,001$	18 mjeseci 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Medijan PFS: 28,8 Nije dostignuto $p < 0,0001$	48 mjeseci 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	Medijan EFS: 36 Nije dostignuto $p < 0,0001$	42 mjesec a 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*)

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

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

Završna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve randomizirane bolesnike (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medijan praćenja iznosio je približno 31 mjesec. Dvije liječene skupine bile su dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Završna analiza potvrdila je da je liječenje R-CHOP-om povezano s klinički relevantnim i statističkim značajnim poboljšanjem trajanja preživljenja bez pojave događaja (primarni parametar djelotvornosti; događajem se smatrala smrt, relaps ili progresija limfoma odnosno početak novog liječenja limfoma) ($p = 0,0001$). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, medijan preživljenja bez događaja iznosio je 35 mjeseci za R-CHOP skupinu, odnosno 13 mjeseci za

CHOP skupinu, što predstavlja smanjenje rizika za 41 %. Nakon 24 mjeseca procjene ukupnog preživljenja iznosile su 68,2 % za R-CHOP skupinu, odnosno 57,4 % za CHOP skupinu. Kasnija analiza trajanja ukupnog preživljenja, provedena nakon medijana praćenja od 60 mjeseci, potvrdila je prednost liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om ($p = 0,0071$), što predstavlja smanjenje rizika za 32 %.

Analiza svih sekundarnih parametara (stope odgovora, preživljenja bez progresije bolesti, preživljenja bez bolesti, trajanja odgovora) potvrdila je pozitivan učinak liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om. Ukupna stopa odgovora nakon osmog ciklusa iznosila je 76,2 % u skupini liječenoj R-CHOP-om, a 62,4 % u skupini liječenoj CHOP-om ($p = 0,0028$). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46 %, a rizik od relapsa za 51 %. U svim podskupinama bolesnika (s obzirom na spol, dob, dobno prilagođen međunarodni prognostički indeks (engl. *International Prognostic Index*, IPI), Ann Arbor stadij, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), koncentraciju β_2 -mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ektranodalna sijela, zahvaćenost koštane srži) omjer rizika za preživljenje bez događaja (R-CHOP u odnosu na CHOP) bio je manji od 0,83, a za ukupno preživljenje manji od 0,95. Liječenje R-CHOP-om dovelo je do poboljšanja ishoda i za visokorizične i za niskorizične bolesnike prema dobno prilagođenom međunarodnom prognostičkom indeksu.

Klinički laboratorijski nalazi

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

Kronična limfocitna leukemija

U dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja ukupno je 847 prethodno neliječenih bolesnika i 552 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om randomizirano da primaju FC kemoterapiju (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², prva tri dana) svaka 4 tjedna kroz 6 ciklusa, ili rituksimab kombinaciji s FC kemoterapijom (R-FC). Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu jedan dan prije kemoterapije i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Bolesnici su isključeni iz ispitivanja relapsirajućeg/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 5a i Tablica 5b) i 552 bolesnika (276 R-FC, 276 FC) u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (Tablica 6).

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 ($p < 0,001$, 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 5a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se opažala u većini podskupina bolesnika analiziranih prema početnom riziku bolesti (Binet stadiji A-C) (Tablica 5b).

Tablica 5a Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije
Pregled rezultata djelotvornosti za rituksimab + FC u odnosu na samo FC
(medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0319	27 %
Preživljenje bez događaja	31,3	51,8	< 0,0001	44 %

Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.p.
CR stope	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.p.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Vrijeme do novog liječenja	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

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

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

**: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Tablica 5b Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije
Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije bolesti prema Binetovom stadiju
(ITT populacija) – medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec

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

CI: interval pouzdanosti

U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog 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 analiziranim prema početnom riziku bolesti. Prijavljeno je blago, ali ne značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u R-FC skupini u usporedbi s FC skupinom.

Tablica 6 Liječenje relapsirajuće/refraktorne kronične limfocitne leukemije – 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. 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

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 relapsirajućim/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

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

Klinička iskustva u liječenju granulomatoze s poliangiitisom (Wegenerova granulomatoza) i mikroskopskog poliangiitisa

Ukupno je 197 bolesnika u dobi od 15 ili više godina s teškom aktivnom granulomatozom s poliangiitisom (75 %) i mikroskopskim poliangiitisom (24 %) sudjelovalo i 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/m²) 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 (i.v.) terapiju metilprednizolonom u dozi od 1000 mg na dan (ili drugi glukokortikoid u ekvivalentnoj dozi), a zatim peroralni prednizon (1 mg/kg na dan, ali ne više od 80 mg na dan). Postupno smanjivanje doze prednizona moralo se dovršiti do isteka 6 mjeseci od prve primjene ispitivnog 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 7).

Djelotvornost je opažena i u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i u bolesnika s relapsirajućom bolešću (Tablica 8).

Tablica 7. Postotak bolesnika koji su postigli potpunu remisiju nakon 6 mjeseci (populacija s namjerom liječenja*)

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

CI = interval pouzdanosti

* pretpostavka najgoreg slučaja

^a Neinferiornost je dokazana jer je donja granica (-3,2 %) 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 8. 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.

Ponovno liječenje rituksimabom

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

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

Laboratorijski nalazi

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne-Hodgkinov limfom

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 298 bolesnika s NHL-om koji su primili jednu ili više infuzija rituksimaba, samog ili u kombinaciji s CHOP terapijom (primijenjene doze rituksimaba bile su u rasponu od 100 do 500 mg/m²), procijenjena 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 0,55 l/dan, a za volumen distribucije u središnjem odjeljku (V1) 2,7 l. Procijenjeni medijan terminalnog poluvremena eliminacije rituksimaba iznosi 22 dana (raspon od 6,1 do 52 dana). Početni broj CD19-pozitivnih stanica i veličina mjerljivih tumorskih lezija pridonijeli su nekim varijabilnostima CL2 rituksimaba u podacima prikupljenima od 161 bolesnika koji su primali 375 mg/m² rituksimaba 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 razlike CL2 između pojedinih bolesnika utvrđena je i nakon izuzimanja CD19-pozitivnih stanica i veličine tumorskih lezija. V1 se mijenjao ovisno o tjelesnoj površini i primjeni CHOP terapije. Razlike u V1 s obzirom na razlike u tjelesnoj površini (od 1,53 do 2,32 m²) odnosno istodobnu CHOP terapiju bile su relativno male (27,1 % odnosno 19,0 %). Dob, spol i procjena sposobnosti za svakodnevni život prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije nisu utjecali na farmakokinetiku rituksimaba. Ova analiza upućuje na zaključak da prilagodba doze rituksimaba prema bilo kojoj od testiranih kovarijanti vjerojatno neće znatno smanjiti njegove farmakokinetičke varijabilnosti.

Srednja vrijednost C_{max} nakon četvrte intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² 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/m² 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/m² u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP kemoterapije sličan je profilu rituksimaba kada se primjenjuje samostalno.

Kronična limfocitna leukemija

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

Reumatoidni artritis

Nakon dvije intravenske infuzije rituksimaba u dozi od 1000 mg u razmaku od 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 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 571 i 171 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 298 i 341 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Nakon druge se infuzije prosječni C_{max} kretao između 183 i 198 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 355 i 404 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije iznosilo je od 15 do 16 dana u skupini koja je primala dozu od 2 x 500 mg te 17 do 21 dan u skupini koja je primala dozu od 2 x 1000 mg. Prosječni C_{max} za obje je doze bio 16 % do 19 % veći nakon druge infuzije u usporedbi s prvom infuzijom.

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

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka za 97 bolesnika s s granulomatozom s poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom koji su primali rituksimab u dozi od 375 mg/m² 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). Čini se da su farmakokinetički parametri rituksimaba u tih bolesnika slični onima opaženima u bolesnika s

reumatoidnim artritisom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja razvojne toksičnosti koja su provedena na *Cynomolgus* majmunima pri dozama do 100 mg/kg (primjena od 20. do 50. dana gestacije) nisu pokazala znakove toksičnosti za fetus koju bi uzrokovao rituksimab. Ipak, primijećena je o dozi ovisna farmakološka deplecija B-stanica u limfoidnim organima fetusa, koja se nastavila postnatalno i bila popraćena smanjenjem 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 ustanovilo kancerogeni potencijal rituksimaba.

Nisu provedena specifična istraživanja kojima bi se utvrdio učinak rituksimaba na plodnost. U istraživanjima opće toksičnosti na *Cynomolgus* majmunima nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka niti ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev citrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
4 godine

Razrijeđeni lijek

Pripremljena infuzijska otopina rituksimaba fizikalno je i kemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a nakon toga još 12 sati na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C).

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli 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). Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) s butil gumenim čepom koje sadrže 500 mg rituksimaba u 50 ml. Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rituzena je dostupna u sterilnim, jednokratnim apirogenim bočicama, bez konzervansa.

U aseptičkim uvjetima izvucite potrebnu količinu lijeka Rituzena 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 D-glukoze. Lagano preokrenite vrećicu kako bi se izmiješao sadržaj i izbjeglo pjenjenje. Potrebno je voditi brigu o sterilnosti pripremljene otopine. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatike, mora se primjenjivati aseptička tehnika. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

EU/1/17/1206/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE SVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

CELLTRION Inc.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republika Korea

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, UK

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, UK

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irska

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 ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti 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).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Neonkološke indikacije:

Nositelj odobrenja mora osigurati da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Rituzena dobiju sljedeće materijale:

Informacije o lijeku

Informacije za liječnike

Informacije za bolesnike

Karticu s upozorenjima za bolesnika

Informacije za liječnike o lijeku Rituzena moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Neophodan je poman nadzor tijekom primjene u okruženju u kojem su izravno dostupni svi uređaji za oživljavanje.
- Prije liječenja lijekom Rituzena potrebno je provjeriti status bolesnika s obzirom na infekcije, imunosupresiju, prethodnu/trenutačnu primjenu lijekova koji djeluju na imunološki sustav te nedavna ili planirana cijepljenja.
- Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg razvoja infekcija, osobito PML-a, tijekom i nakon liječenja lijekom Rituzena.
- Detaljne informacije o riziku od PML-a, nužnost pravodobne dijagnoze PML-a i odgovarajuće mjere za dijagnosticiranje PML-a
- Bolesnicima treba objasniti rizik od infekcija i PML-a, uključujući simptome kojih moraju biti svjesni i napomenuti im da se odmah obrate svom liječniku ako primijete neki od njih.
- Bolesnici moraju kod svake infuzije dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Informacije za bolesnike o lijeku Rituzena moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Detaljne informacije o riziku od infekcija i PML-a
- Informacije o znakovima i simptomima infekcija, osobito PML-a, i napomenu da se odmah obrate svom liječniku ako primijete neki od njih
- Važno je da te informacije podijele sa svojim partnerom ili skrbnikom
- Informaciju o Kartici s upozorenjima za bolesnika

Kartica s upozorenjima za bolesnika na lijek Rituzena u neonkološkim indikacijama mora sadržavati 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

Onkološke indikacije:

Nositelj odobrenja mora osigurati da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Rituzena dobiju sljedeće materijale:

Informacije o lijeku

Informacije za liječnike

Informacije za liječnike o lijeku Rituzena moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informaciju da se lijek smije primjenjivati samo intravenski kako bi se izbjegle pogreške u putu primjene.

Informacije za liječnike i Informacije za bolesnike moraju se prije podjele usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom, a Kartica s upozorenjima za bolesnika mora biti priložena kao dio unutarnjeg pakiranja.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Rituzena 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 100 mg rituksimaba.
1 ml sadrži 10 mg rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, natrijev citrat, polisorbat 80, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
100 mg/10 ml
2 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu 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. PRIGODNO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

EU/1/17/1206/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavedenje Brailleovog pisma.>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
INN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rituzena 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituksimab
U venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

(10 mg/ml)
100 mg/10 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Rituzena 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 500 mg rituksimaba.
1 ml sadrži 10 mg rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, natrijev citrat, polisorbat 80, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
500 mg/50 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu 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. PRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

EU/1/17/1206/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavedenje Brailleovog pisma.>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
INN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rituzena 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituksimab
U venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

(10 mg/ml)
500 mg/50 ml

6. DRUGO

TEKST KARTICE S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA ZA NEONKOLOŠKE INDIKACIJE

<u>Rituzena kartica s upozorenjima za bolesnike s neonkološkim bolestima</u> Zašto sam dobio ovu karticu? Ovaj lijek Vas može učiniti podložnijim infekcijama. U ovoj se kartici navodi • što morate znati prije nego primite lijek Rituzena • koji su znakovi infekcije • što trebate učiniti ako mislite da se možda razvija infekcija Na poledini 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 Rituzena. Karticu nosite sa sobom još 2 godine nakon što primite posljednju dozu lijeka Rituzena. Naime, nuspojave se mogu pojaviti i mjesecima nakon liječenja. Kada ne smijem primiti lijek Rituzena? Ne smijete primiti lijek Rituzena 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	Što još moram znati? Rituzena 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 načina 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 Rituzena. Gdje mogu pronaći više informacija? Za više informacija pročitajte uputu o lijeku Rituzena. 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.
---	--

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

Ako primijetite bilo koji od tih znakova, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Recite im i da se liječite lijekom Rituzena.

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rituzena 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju rituksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati 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 Rituzena i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Rituzena
3. Kako se primjenjuje lijek Rituzena
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Rituzena
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rituzena i za što se koristi

Što je Rituzena

Rituzena sadrži djelatnu tvar „rituksimab“. To je vrsta proteina koji se naziva „monoklonskim protutijelom“. Napravljen je da se veže na površinu jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu „B-limfociti“. Kada se rituksimab veže na površinu te stanice, uzrokuje njezinu smrt.

Za što se Rituzena koristi

Rituzena se može primjenjivati za liječenje nekoliko različitih bolesti u odraslih bolesnika. Liječnik Vam može propisati lijek Rituzena za liječenje sljedećih bolesti:

a) ne-Hodgkinova limfoma

Ne-Hodgkinov limfom je bolest limfnog tkiva (dijela imunološkog sustava) koja zahvaća B-limfocite. Rituzena se može primjenjivati samostalno ili s drugim lijekovima koji se nazivaju „kemoterapijom“.

b) kronične limfocitne leukemije

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je najčešći oblik leukemije u odraslih. Kronična limfocitna leukemija zahvaća B-limfocite, koji 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. Pretjerano stvaranje tih abnormalnih B-limfocita uzrokuje simptome koje možda imate. Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom uništava te stanice.

c) granulomatoze s poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa

Rituzena se u kombinaciji s kortikosteroidima primjenjuje za poticanje remisije granulomatoze s poliangiitisom (ranije se zvala Wegenerova granulomatoza) i mikroskopskog poliangiitisa. Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis 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.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Rituzena

Nemojte primati lijek Rituzena:

- 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 granulomatozu s poliangiitisom ili mikroskopski poliangiitis.

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Rituzena:

- ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju hepatitisom. Naime, u nekim slučajevima Rituzena 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 pectoris, 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 Rituzena. Liječnik će Vas možda morati osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom Rituzena.

Imate li granulomatozu s poliangiitisom ili mikroskopski poliangiitis, obavijestite svog liječnika

- ako mislite da možda imate infekciju, čak i blagu, poput prehlade. Rituzena utječe na stanice koje pomažu u borbi protiv infekcija pa stoga morate pričekati dok infekcija ne prođe prije nego što primite lijek Rituzena. Također, recite liječniku ako ste u prošlosti imali puno infekcija ili ako imate tešku infekciju.
- 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 Rituzena ili nekoliko mjeseci nakon liječenja lijekom Rituzena. Vaš će liječnik provjeriti morate li primiti neko cjepivo prije nego što primite lijek Rituzena.

Djeca i adolescenti

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek ako ste Vi ili Vaše dijete mlađi od 18 godina. Naime, nema mnogo informacija o primjeni lijeka Rituzena u djece i mladih osoba.

Drugi lijekovi i Rituzena

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 Rituzena može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Isto tako neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Rituzena.

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 Rituzena zato što nekim bolesnicima može pasti krvni tlak tijekom primjene lijeka Rituzena.
- 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 Rituzena

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 Rituzena može proći kroz posteljicu i naškoditi djetetu.

Ako ste u dobi kada možete zatrudnjati, Vi i Vaš partner morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Rituzena. Morate to činiti i još 12 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka Rituzena.

Ne smijete dobiti dijete tijekom liječenja lijekom Rituzena i još 12 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka jer se Rituzena može izlučiti u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

3. Kako se primjenjuje lijek Rituzena

Kako se Rituzena primjenjuje

Lijek Rituzena 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 Rituzena ćete uvijek primiti ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom).

Lijekovi koji se daju prije svake primjene lijeka Rituzena

Prije nego primite lijek Rituzena, primiti 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 Rituzena*
Lijek Rituzena primat ćete jednom po jedan tijekom 4 tjedna. Ciklusi liječenja lijekom Rituzena mogu se ponavljati.
- *ako se liječite lijekom Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom*
Lijek Rituzena primiti ćete i toga dana kao i kemoterapiju, koja se obično daje do 8 puta u razmacima od 3 tjedna.

b) Bolesnici koji se liječe od kronične limfocitne leukemije

Kada se liječite lijekom Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom, primat ćete infuziju lijeka Rituzena svakih 28 dana sve dok ne primite ukupno 6 doza. Kemoterapiju treba dati nakon infuzije lijeka Rituzena. Vaš će liječnik odlučiti trebate li istovremeno primati drugo liječenje.

c) Bolesnici koji se liječe od granulomatoze s poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa

Liječenje lijekom Rituzena obuhvaća četiri zasebne infuzije koje se daju u razmacima od tjedan dana. Obično će se prije početka liječenja lijekom Rituzena primijeniti injekcija kortikosteroidnog lijeka. Liječnik Vam za liječenje Vaše bolesti može u bilo kojem trenutku propisati kortikosteroide koji se uzimaju kroz usta.

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 2 sata nakon prve 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, 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 pectoris, ove se infuzijske reakcije mogu pogoršati. **Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji Vam daje infuziju** ako primijetite 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 Rituzena ako su te reakcije ozbiljne.

Infekcije

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete znakove infekcije, uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, žareću bol prilikom mokrenja, slabost ili opće loše osjećaje
- gubitak pamćenja, smetnje pri razmišljanju, poteškoće pri hodu ili gubitak vida – sve nuspojave mogu biti posljedica vrlo rijetke i ozbiljne infekcije mozga koja može dovesti do smrću (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML).

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

Kožne reakcije

Vrlo rijetko mogu se razviti teške kožne reakcije s plikovima, koji mogu biti opasne po život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili rascima 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 ili kronične limfocitne leukemije

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, ponekad s vrućicom, ili nizak broj krvnih pločica koje se zovu „trombociti“
- mučnina
- mjesta na tijelu 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 „laktat dehidrogenaza (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 i 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
- 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 počinje 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 prsnoj koži (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 kaptima, može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica.
- zatajenje bubrega
- težak gubitak vida

Nepoznato (nije poznato koliko se često te nuspojave javljaju):

- 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

b) • Bolnici koji se liječe od granulomatoze s poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije kao što su infekcije u prsnoj koži, 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 crvenila ili crvenilo kože
- začepljen nos
- 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 lijeka Rituzena (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- stvaranje teških plikova po koži koji mogu ugroziti život. Na koži i 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

Rituzena može uzrokovati i promjene u nalazima laboratorijskih pretraga koje provodi Vaš liječnik.

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 Rituzena

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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.

Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rituzena sadrži

- Djelatna tvar u lijeku Rituzena zove se rituksimab. Bočica sadrži 100 mg rituksimaba. Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg rituksimaba.
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, natrijev citrat, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako Rituzena izgleda i sadržaj pakiranja

Rituzena je bistra, bezbojna otopina, dostupna u obliku koncentrata za otopinu za infuziju u staklenoj bočici. Pakiranje od 2 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, UK



Units 2100, 2110, 2101, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, UK

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irska

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GSG

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rituzena 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju rituksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati 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 Rituzena i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Rituzena
3. Kako se primjenjuje lijek Rituzena
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Rituzena
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rituzena i za što se koristi

Što je Rituzena

Rituzena sadrži djelatnu tvar „rituksimab“. To je vrsta proteina koji se naziva „monoklonskim protutijelom“. Napravljen je da se veže na površinu jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu „B-limfociti“. Kada se rituksimab veže na površinu te stanice, uzrokuje njezinu smrt.

Za što se Rituzena koristi

Rituzena se može primjenjivati za liječenje nekoliko različitih bolesti u odraslih bolesnika. Liječnik Vam može propisati lijek Rituzena za liječenje sljedećih bolesti:

a) ne-Hodgkinova limfoma

Ne-Hodgkinov limfom je bolest limfnog tkiva (dijela imunološkog sustava) koja zahvaća B-limfocite. Rituzena se može primjenjivati samostalno ili s drugim lijekovima koji se nazivaju „kemoterapijom“.

b) kronične limfocitne leukemije

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je najčešći oblik leukemije u odraslih. Kronična limfocitna leukemija zahvaća B-limfocite, koji 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. Pretjerano stvaranje tih abnormalnih B-limfocita uzrokuje simptome koje možda imate. Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom uništava te stanice.

c) granulomatoze s poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa

Rituzena se u kombinaciji s kortikosteroidima primjenjuje za poticanje remisije granulomatoze s poliangiitisom (ranije se zvala Wegenerova granulomatoza) i mikroskopskog poliangiitisa. Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis 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.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Rituzena

Nemojte primati lijek Rituzena:

- 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 granulomatozu s poliangiitisom ili mikroskopski poliangiitis.

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Rituzena:

- ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju hepatitisom. Naime, u nekim slučajevima Rituzena 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 pectoris, 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 Rituzena. Liječnik će Vas možda morati osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom Rituzena.

Imate li granulomatozu s poliangiitisom ili mikroskopski poliangiitis, obavijestite svog liječnika

- ako mislite da možda imate infekciju, čak i blagu, poput prehlade. Rituzena utječe na stanice koje pomažu u borbi protiv infekcija, pa stoga morate pričekati dok infekcija ne prođe prije nego što primite lijek Rituzena. Također, recite liječniku ako ste u prošlosti imali puno infekcija ili ako imate tešku infekciju.
- 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 Rituzena ili nekoliko mjeseci nakon liječenja lijekom Rituzena. Vaš će liječnik provjeriti morate li primiti neko cjepivo prije nego što primite lijek Rituzena.

Djeca i adolescenti

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek ako ste Vi ili Vaše dijete mlađi od 18 godina. Naime, nema mnogo informacija o primjeni lijeka Rituzena u djece i mladih osoba.

Drugi lijekovi i Rituzena

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 Rituzena može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Isto tako neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Rituzena.

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 Rituzena zato što nekim bolesnicima može pasti krvni tlak tijekom primjene lijeka Rituzena.
- 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 Rituzena

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 Rituzena 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 Rituzena. Morate to činiti i još 12 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka Rituzena.

Ne smijete dojit i dijete tijekom liječenja lijekom Rituzena i još 12 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka jer se Rituzena može izlučiti u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

3. Kako se primjenjuje lijek Rituzena

Kako se Rituzena primjenjuje

Lijek Rituzena 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 Rituzena ćete uvijek primiti ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom).

Lijekovi koji se daju prije svake primjene lijeka Rituzena

Prije nego primite lijek Rituzena, 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 Rituzena*
Lijek Rituzena primat ćete jedanput na tjedan tijekom 4 tjedna. Ciklusi liječenja lijekom Rituzena mogu se ponavljati.
- *ako se liječite lijekom Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom*
Lijek Rituzena primit ćete istoga dana kao i kemoterapiju, koja se obično daje do 8 puta u razmacima od 3 tjedna.

b) Bolesnici koji se liječe od kronične limfocitne leukemije

Kada se liječite lijekom Rituzena u kombinaciji s kemoterapijom, primat ćete infuziju lijeka Rituzena svakih 28 dana sve dok ne primite ukupno 6 doza. Kemoterapiju treba dati nakon infuzije lijeka Rituzena. Vaš će liječnik odlučiti trebate li istovremeno primati drugo liječenje.

c) Bolesnici koji se liječe od granulomatoze s poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa

Liječenje lijekom Rituzena obuhvaća četiri zasebne infuzije koje se daju u razmacima od tjedan dana. Obično će se prije početka liječenja lijekom Rituzena primijeniti injekcija kortikosteroidnog lijeka. Liječnik Vam za liječenje Vaše bolesti može u bilo kojem trenutku propisati kortikosteroide koji se uzimaju kroz usta.

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 2 sata nakon prve 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, 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 pectoris, ove se infuzijske reakcije mogu pogoršati. **Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji Vam daje infuziju** ako primijetite 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 lijekovima Rituzena ako su te reakcije ozbiljne.

Infekcije

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete znakove infekcije, uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, žareću bol prilikom mokrenja, slabost ili druge neobične osjećaje
- 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).

Tijekom liječenja lijekom Rituzena možda ćete biti podložniji infekcijama.

Često je riječ o prehladama, ali bilo je i slučajeva upale pluća ili infekcije mokraćnih putova. One se navode u dijelu „Ostale nuspojave“.

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 Le-Hodgkinova limfoma ili kronične limfocitne leukemije

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, ponekad s vrućicom, ili nizak broj krvnih pločica koje se zovu „trombociti“
- mučnina
- gubitak kose na vlasištu bez kose, zimica, glavobolja
- smanjen 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 „laktat dehidrogenaza (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 suženje, tegobe sa suznim kanalima, upala oka (konjunktivitis)
- zvonjava u ušima, bol u uhu
- srčane tegobe – kao što su srčani udar i 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
- 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), oštećeni 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 prsnoj koži (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 kalcima, može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica.
- zatajenje bubrega
- težak gubitak vida

Nepoznato (nije poznato koliko se često te nuspojave javljaju):

- 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

b) Bolesnici koji se liječe od granulomatoze s poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije kao što su infekcije u prsnoj koži, 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 crvenila ili crvenilo kože
- začepljen nos
- 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 lijeka Rituzena (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 kalcima može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica.
- povratak ranije hepatitis B infekcije

Rituzena može uzrokovati i promjene u nalazima laboratorijskih pretraga koje provodi Vaš liječnik.

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 Rituzen

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i bočici iza oznake „Roč valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

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

Nikada ne smijete 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 Rituzena sadrži

- Djelatna tvar u lijeku Rituzena zove se rituksimab. Bočica sadrži 500 mg rituksimaba. Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg rituksimaba.
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, natrijev citrat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

Kako Rituzena izgleda i sadržaj pakiranja

Rituzena je bistra, bezbojna otopina, dostupna u obliku koncentrata za otopinu za infuziju u staklenoj bočici. Pakiranje od 1 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, UK

i

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, UK

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irska

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

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