

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNACILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rituzena 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg rituksimaba.

En ml koncentrata vsebuje 10 mg rituksimaba.

Rituksimab je z genskim inženirstvom pridobljeno himerno mišje/humano monoklonsko protitelo. Je glikozilirani imunoglobulin s humanim IgG1 konstantnim delom in mišjo lahko in težko verigo v variabilnem delu. Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarij kitajskega hrčka) in očiščeno z afinitetno kromatografijo ter ionsko izmenjavo, vključno s specifičnimi postopki inaktivacije in odstranjevanja virusov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rituzena je pri odraslih indicirano za naslednje indikacije:

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Zdravilo Rituzena je indicirano za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov v kombinaciji s kemoterapijo.

Zdravilo Rituzena je indicirano za samostojno zdravljenje bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo ali se je pri njih bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila.

Zdravilo Rituzena je indicirano za zdravljenje bolnikov s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim B ne-Hodgkinovim limfomom v kombinaciji s kemoterapijo CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon).

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

Zdravilo Rituzena je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Na voljo so le omejeni podatki glede učinkovitosti in varnosti pri

bolnikov, ki so se predhodno zdravili z monoklonskimi protitelesi, vključno z zdravilom Rituzena, ali pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje z zdravilom Rituzena in kemoterapijo niso odzvali.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Zdravilo Rituzena je v kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za indukcijo remisije pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (GPA, Wegenerjevo granulomatozo) in z mikroskopskim poliangiitisom (MPA).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Rituzena je treba dajati pod nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo (glejte poglavje 4.4).

Pred uporabo zdravila Rituzena mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega antipiretik in antihistaminik, npr. paracetamol in difenhidramin.

Če zdravilo Rituzena za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma in kronične limfocitne levkemije ni uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje glukokortikoid, je treba razmisliti o premedikaciji z glukokortikoidi.

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom (Wegenerjevo granulomatozo) ali mikroskopskim poliangiitisom je pred prvo infuzijo zdravila Rituzena priporočljiva intravenska uporaba metilprednizolona, ki se ga daje od 1 do 3 dni v odmerku 1.000 mg na dan (zadnji odmerek metilprednizolona je lahko uporabljen na dan prve infuzije zdravila Rituzena). Temu mora slediti 1 mg/kg/dan prednizolona peroralno (odmerek ne sme preseči 80 mg/dan in ga je treba zmanjšati, kolikor hitro je mogoče glede na klinične potrebe) med zdravljenjem z zdravilom Rituzena in po njem.

Odmerjanje

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Priporočeni odmerek zdravila Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo za induksijsko zdravljenje bolnikov s folikularnimi limfomi, ki se predhodno še niso zdravili ali se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se jim je bolezen ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine na cikel do 8 ciklov.

Zdravilo Rituzena je treba dajati prvi dan vsakega cikla kemoterapije po uporabi glukokortikoidne sestavine kemoterapije, če jo shema vsebuje.

Samostojno zdravljenje

Bolniki, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila. Priporočeni odmerek zdravila Rituzena za samostojno induksijsko zdravljenje odraslih bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo ali se je pri njih bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine v obliki intravenske infuzije enkrat na teden 4 tedne.

Priporočeni odmerek zdravila Rituzena za ponovno samostojno zdravljenje bolnikov s folikularnim limfomom, ki so se odzvali na prejšnje samostojno zdravljenje z zdravilom Rituzena po tem, ko se na predhodno zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine v obliki intravenske infuzije enkrat na teden 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom

Zdravilo Rituzena je treba uporabljati v kombinaciji s kemoterapijo CHOP. Priporočeni odmerki 375 mg/m² telesne površine damo prvi dan vsakega cikla kemoterapije po intravenski infuziji glukokortikoidne sestavine CHOP. Skupaj: 8 ciklov. Varnosti in učinkovitosti zdravila Rituzena v kombinaciji z drugimi kemoterapijami pri difuznem velikoceličnem B ne-Hodgkinovem limfomu niso ugotavljali.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerka zdravila Rituzena ni priporočljivo zmanjšati. Če zdravilo Rituzena uporabimo v kombinaciji s kemoterapijo, je treba uporabiti standardno zmanjšanje odmerkov citostatikov.

Kronična limfocitna levkemija

Za zmanjšanje tveganja za sindrom lize tumorja je za bolnike s KLL priporočljiva profilaksa s primerno hidracijo in dajanjem urikostatika, ki ga začnemo dajati 48 ur pred pričetkom zdravljenja. Bolnikom s KLL, katerih število limfocitov je > 25 x 10⁹/l, je za zmanjšanje pogostosti in resnosti akutnih reakcij, povezanih z infuzijo, in/ali sindroma sproščanja citokinov priporočljivo intravensko dati 100 mg prednizona/prednizolona malo pred infuzijo zdravila Rituzena.

Priporočeni odmerki zdravila Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila, je 375 mg/m² telesne površine, ki ga damo na dan 0 prvega cikla zdravljenja, v naslednjih ciklih zdravljenja pa dajemo 1. dan 500 mg/m² telesne površine, skupaj 6 ciklov. Kemoterapijo dajemo po infuziji zdravila Rituzena.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Bolniku je treba ob vsaki infuziji zdravila Rituzena dati opozorilno kartico za bolnike.

Priporočeno odmerjanje zdravila Rituzena za indukcijo remisije pri zdravljenju granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskega poliangiitisa je 375 mg/m² telesne površine v intravenski infuziji 1-krat na teden 4 tedne (skupaj štiri infuzije).

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom je med zdravljenjem z zdravilom Rituzena in po njem priporočljiva profilaksa proti pljučnici, ki jo povzroča *Pneumocystis jiroveci*, kot je ustrezno.

Posebne skupine

Starejši

Starejšim bolnikom (> 65 let) odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rituzena pri otrocih do 18 leta starosti nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Pripravljeno raztopino zdravila Rituzena dajemo kot intravensko infuzijo skozi poseben kanal. Pripravljene infuzijske raztopine ne smemo dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.

Bolnike moramo zaradi možnosti pojava sindroma sproščanja citokinov (glejte poglavje 4.4) natančno opazovati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo hude reakcije, zlasti huda dispneja, bronhospazem ali hipoksija, moramo infuzijo takoj prekiniti. Pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom v takem primeru preverimo – vključno z laboratorijskimi testi – možnost pojava sindroma razpada tumorja in pljučno

infiltracijo z rentgenskim pregledom prsnega koša. Pri vseh bolnikih z infuzijo nadaljujemo šele po prenehanju vseh simptomov, vzpostavitvi normalnih laboratorijskih vrednosti in rentgenskih izvidov prsnega koša. Hitrost infuzije naj na začetku ne bo večja od polovice predhodne. Če ponovno pride do enakih hudih neželenih reakcij, razmislimo o ukinitvi zdravljenja.

Blage ali zmerne reakcije, povezane z infuzijo (poglavje 4.8), lahko običajno zmanjšamo z manjšim infuzijskim pretokom. Po izboljšanju simptomov infuzijski pretok ponovno povečamo.

Prva infuzija

Priporočena začetna hitrost infundiranja je 50 mg/h; po prvih 30 minutah jo lahko vsakih 30 minut povečujemo po 50 mg/h, dokler ne dosežemo največje hitrosti infundiranja 400 mg/h.

Nadaljnje infuzije

Vse indikacije

Nadaljnje odmerke zdravila Rituzena lahko dajemo z začetno hitrostjo 100 mg/h, ki jo lahko vsakih 30 minut povečujemo po 100 mg/h, dokler ne dosežemo največje hitrosti infundiranja 400 mg/h.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije za uporabo pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali mišje beljakovine ali na katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so hudo imunsko oslabei.

Kontraindikacije za uporabo pri revmatoidnem artritisu, granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopskem poliangiitisu

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali mišje beljakovine ali na katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so hudo imunsko oslabei.

Hudo srčno popuščanje (IV. razred po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce NYHA) ali huda, neobvladljiva bolezen srca (glejte poglavje 4.4 glede drugih srčno-žilnih bolezni).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti (navesti) v bolnikovo kartoteko.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Vsem bolnikom, ki se z rituksimabom zdravijo za revmatoidni artritis, granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis, je treba ob vsaki infuziji dati opozorilno kartico za bolnike. Opozorilna kartica vsebuje za bolnika pomembne podatke o varnosti glede možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno s PML.

Pri uporabi rituksimaba so poročali o zelo redkih smrtnih primerih PML. Pri bolnikih je treba redno spremljati pojave novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. Ob sumu na PML je treba zdravljenje prekiniti, dokler PML ni izključena. Zdravnik mora oceniti bolnika, da bi ugotovil, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so lahko povezani s PML. Glede na klinično stanje pride v poštev posvet z nevrologom.

V primeru dvoma je smiselno nadaljnje ovrednotenje, vključno z magnetnoresonančno preiskavo (MR), po možnosti s kontrastom, določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini in ponovno nevrološko oceno.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo (npr. kognitivne, nevrološke ali psihiatrične). Bolnikom je treba naročiti, naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerja ali skrbnike, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Če se pri bolniku razvije PML, je treba uporabo rituksimaba dokončno ukiniti.

Po okrevanju imunskega sistema pri imunsko oslabljenih bolnikih s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšanje izida. Ni znano, ali lahko zgodnje odkritje PML in ukinitve zdravljenja z rituksimabom doseže podobno stabilizacijo ali izboljšanje izida.

Ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija

Reakcije, povezane z infuzijo

Rituksimab lahko spremljajo reakcije, povezane z infuzijo, ki morda nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Sindrom sproščanja citokinov je lahko klinično nerazločljiv od akutnih preobčutljivostnih reakcij.

Ta skupina reakcij, ki vključuje sindrom sproščanja citokinov, sindrom razpada tumorja in anafilaktične ter preobčutljivostne reakcije, je opisana spodaj.

Hude, z infuzijo povezane reakcije s smrtnim izidom, so bile opisane med obdobjem trženja z intravensko obliko rituksimaba; pojavile so se od 30 minut do 2 uri po začetku prve intravenske infuzije rituksimaba. Značilni zanje so bili pljučni dogodki in v nekaterih primerih hiter razpad tumorja z značilnostmi sindroma razpada tumorja, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, hipotenzije, urtikarije, angioedema in drugih simptomov (glejte poglavje 4.8).

Za hud sindrom sproščanja citokinov je značilna huda dispneja, ki jo pogosto spremljata bronhospazem in hipoksija, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, urtikarije in angioedema. Ta sindrom ima lahko nekatere značilnosti sindroma razpada tumorja, npr. hiperurikemijo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperfosfatemijo, akutno ledvično odpoved, zvišano laktat-dehidrogenazo (LDH), ter ga lahko spremlja akutna odpoved dihal in smrt. Akutno odpoved dihal lahko spremljajo spremembe, kot je infiltracija pljučnega intersticija ali pljučni edem, vidne na rentgenogramu prsnih organov. Sindrom se pogosto pokaže v eni do dveh urah po začetku prve infuzije. Bolniki z anamnezo pljučne insuficience ali tisti s pljučno tumorsko infiltracijo imajo lahko večje tveganje za slab izid in jih je treba zdraviti posebno pozljivo. Bolnikom, pri katerih se pojavi hud sindrom sproščanja citokinov, je treba infundiranje nemudoma prekiniti (glejte poglavje 4.2) in dobiti morajo agresivno simptomatsko zdravljenje. Ker lahko uvodnemu izboljšanju kliničnih simptomov sledi poslabšanje, je treba takšne bolnike skrbno spremljati, dokler sindrom razpada tumorja in pljučna infiltracija ne mineta oziroma dokler nista izključena. Nadaljnje zdravljenje bolnikov je po popolnem izginotju znakov in simptomov redko povzročilo ponoven hud sindrom sproščanja citokinov.

Bolnike z veliko tumorsko maso ali velikim številom ($\geq 25 \times 10^9/l$) krožečih malignih celic, kot so bolniki s KLL, pri katerih obstaja večje tveganje izjemno hudega sindroma sproščanja citokinov, zdravimo le izjemno pazljivo. Te bolnike moramo v celotnem teku prve infuzije natančno opazovati. Že za prvo infuzijo pri teh bolnikih razmislimo o zmanjšanju pretoka ali delitvi odmerka na dva dneva v

prvem ciklu in, če je število limfocitov še vedno večje od $25 \times 10^9/l$, tudi v vseh nadaljnjih ciklih.

Z infuzijo povezane neželene reakcije vseh vrst so opazili pri 77 % bolnikov, ki so se zdravili z rituksimabom (vključno s sindromom sproščanja citokinov, ki sta ga spremljala hipotenzija in bronhospazem pri 10 % bolnikov), glejte poglavje 4.8. Ti simptomi običajno izginejo po prekinitvi infuzije rituksimaba in uporabi antipiretika, antihistaminika in v nekaterih primerih kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja ter po potrebi glukokortikoidov. V zvezi s hudimi neželenimi učinki glejte zgornji opis sindroma sproščanja citokinov.

Po intravenskem dajanju beljakovin so opisane anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije. V primerjavi s sindromom sproščanja citokinov se prave preobčutljivostne reakcije praviloma pojavijo že v nekaj minutah po začetku infundiranja. Zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti nemudoma na voljo, če bi se med dajanjem rituksimaba pojavile alergijske reakcije. Klinična manifestacija anafilakse je lahko podobna manifestaciji sindroma sproščanja citokinov (opisano zgoraj). O preobčutljivostnih reakcijah so poročali redkeje kot o reakcijah zaradi sproščanja citokinov.

Dodatne reakcije, o katerih so poročali v nekaterih primerih, so miokardni infarkt, atrijska fibrilacija, pljučni edem in akutna reverzibilna trombocitopenija.

Ker se med aplikacijo rituksimaba lahko pojavi hipotenzija, je treba prenehati o tem, da bi 12 ur pred infuzijo rituksimaba bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z rituksimabom, so se pojavili angina pectoris, motnje srčnega ritma (npr. atrijska undulacija in fibrilacija), srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Zato je treba bolnike z anamnezo srčne bolezni in/ali kardiotskične kemoterapije skrbno nadzorovati.

Hematološka toksičnost

Čprav rituksimab pri samostojnem zdravljenju ne deluje mielosupresivno, je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 75 \times 10^9/l$. Kliničnih izkušenj v tej populaciji je namreč malo. Rituksimab so uporabili pri 21 bolnikih po avtologni transplantaciji kostnega mozga in pri drugih rizičnih skupinah, pri katerih je pričakovano zmanjšano delovanje kostnega mozga, ne da bi se pojavila mielotoksičnost.

Med zdravljenjem z rituksimabom je treba redno kontrolirati celotno krvno sliko, vključno s številom nevtrofilcev in trombocitov.

Okužbe

Med zdravljenjem z rituksimabom se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi (glejte poglavje 4.8). Rituksimab se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepsa ali oportunističnimi okužbami, glejte poglavje 4.3).

Pri odločitvi za uporabo rituksimaba morajo biti zdravniki previdni pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali s sočasnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko bolniki dodatno izpostavljeni k resnim okužbam (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so prejeli rituksimab, so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B, vključno s fulminantnim hepatitisom s smrtnim izidom. Večina teh bolnikov je hkrati prejela tudi citotoksično kemoterapijo. Omejeni podatki iz ene študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, kažejo, da lahko zdravljenje z rituksimabom poslabša tudi izid primarnih okužb z virusom hepatitisa B. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z rituksimabom narediti presejalni test na virus hepatitisa B. To vključuje najmanj določanje statusa HBsAg in HBcAb, ki ju lahko dopolnimo z ostalimi primernimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno boleznijo, ki jo povzroči virus hepatitisa B, se ne smejo zdraviti z rituksimabom. Bolniki s pozitivno serologijo na hepatitis B (HBsAg ali HBcAb) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrna obolenja. Te bolnike je treba za preprečitev

reaktivacije virusa hepatitisa B spremljati in obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi standardi.

V obdobju trženja so bili med uporabo rituksimaba pri zdravljenju NHL in KLL opisani zelo redki primeri progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) (glejte poglavje 4.8). Večina bolnikov je prejela rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic.

Cepjenja

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z rituksimabom pri bolnikih z NHL in KLL niso proučevali in cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo. Bolniki, ki prejema zdravilo rituksimab, lahko dobijo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V nerandomizirani študiji so imeli bolniki, ki so prejeli samostojno zdravljenje z rituksimabom ob ponovitvi nizkomalignega NHL, v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki niso prejele zdravila, nižji delež odgovora na cepljenje s cepivom proti tetanusu (*recall antigen*) (16 % v primerjavi z 81 %) in neoantigenom KLH (*Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4 % v primerjavi s 76 %, ko so določevali >2-kratno povečanje v titru protiteles). Zaradi podobnosti med boleznima sklepamo, da bi bili rezultati za bolnike s KLL podobni, a tega niso preučili v kliničnem preskušanju.

Povprečni predterapevtski titri protiteles proti naboru antigenov (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumps, rdečke, norice) so se ohranili najmanj 6 mesecev po zdravljenju z rituksimabom.

Kožne reakcije

Opisane so bile hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z rituksimabom, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Revmatoidni artritis, granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Bolniki z revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli metotreksata

Uporaba rituksimaba pri bolnikih, ki še niso prejeli metotreksata, ni priporočljiva, ker ni bilo dokazano ugodno razmerje med koristjo in tveganji.

Reakcije, povezane z infuzijo

Rituksimab lahko povzroči reakcije, povezane z infuzijo, ki nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Pred vsako infuzijo rituksimaba je treba dati premedikacijo, ki vključuje analgetike/antipiretike in antihistaminike. Pri revmatoidnem artritisu je treba bolniku pred vsako infuzijo rituksimaba dati tudi premedikacijo z glukokortikoidi, da bi zmanjšali pogostnost in resnost reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V obdobju trženja so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom poročali o resnih, z infuzijo povezanih reakcijah, ki so se končale s smrtjo. Pri revmatoidnem artritisu je bila večina z infuzijo povezanih dogodkov, pri katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, po resnosti blagih do zmernih. Najpogostejši simptomi so bile alergijske reakcije, kot so glavobol, pruritus, draženje žrela, pordevanje, kožni izpuščaj, urtikarija, hipertenzija in pireksija. Na splošno je bil delež bolnikov, pri katerih se je pojavila katerakoli z infuzijo povezana reakcija, višji po prvi infuziji kot po drugi infuziji kateregakoli cikla zdravljenja. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi cikli zdravljenja zmanjšala (glejte poglavje 4.8). Reakcije, o katerih so poročali, so bile običajno reverzibilne z zmanjšanjem hitrosti ali prekinitvijo infuzije rituksimaba in dajanjem antipiretika, antihistaminika in občasno kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja, in glukokortikoidov, če je bilo to potrebno. Bolnike, ki imajo težave s srcem, in tiste, pri katerih so v preteklosti opazili kardio-pulmonalne neželene učinke, je treba pozorno spremljati. Glede na resnost z infuzijo povezanih reakcij in potrebne ukrepe, je treba rituksimab ukiniti ali ga začasno prekiniti. Ko se simptomi popolnoma izboljšajo, lahko pri večini primerov infuzijo nadaljujemo s polovično hitrostjo infundiranja (npr. s 100 mg/h na 50 mg/h).

Zdravila za zdravljenje reakcij preobčutljivosti, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo, če bi se med dajanjem rituksimaba pojavile alergijske reakcije.

Podatkov o varnosti zdravila rituksimab pri bolnikih z zmernim srčnim popuščanjem (III. razred NYHA) ali hudo, neobvladljivo boleznijo srca ni. Pri bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, so opazili simptomatiko že obstoječe ishemične bolezni srca, kot je angina pectoris, ter tudi atrijsko fibrilacijo in undulacijo. Pred zdravljenjem z rituksimabom moramo pri bolnikih, z znanimi boleznimi srca in tistih, pri katerih so v preteklosti opazili kardio-pulmonalne neželene učinke, razmisliti o možnih kardiovaskularnih zapletih, ki lahko nastanejo kot posledica reakcij, povezanih z infuzijo, bolnike pa med dajanjem zdravila skrbno nadzorovati. Ker se med infuzijo rituksimaba lahko pojavi hipotenzija, je treba premisliti o tem, da bi 12 ur pred infuzijo rituksimaba bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

V kliničnih preskušanjih so bile z infuzijo povezane reakcije pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom podobne kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.8).

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z rituksimabom, so se pojavili angina pectoris, srčne aritmije, kot sta atrijska undulacija in fibrilacija, srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Bolnike z anamnezo bolezni srca je zato treba natančno opazovati (glejte Reakcije, povezane z infuzijo, zgoraj).

Okužbe

Glede na mehanizem delovanja rituksimaba in dejstvo, da imajo celice B pomembno vlogo pri vzdrževanju normalnega imunskega odziva, imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z rituksimabom, povečano tveganje za okužbe (glejte poglavje 5.1). Med zdravljenjem z rituksimabom se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi (glejte poglavje 4.8). Rituksimaba se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepso ali oportunističnimi okužbami, glejte poglavje 4.3) ali hudo imunokompromitiranim bolnikom (npr. pri zelo nizkih vrednostih CD4 ali CD8). Pri odločanju za uporabo rituksimaba je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali s sočasnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko bolniki dodatno nagnjeni k pojavu resnih okužb, npr. s hipogamaglobulinemijo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z rituksimabom je priporočljivo določiti koncentracije imunoglobulinov.

Bolnike, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi okužbe po zdravljenju z rituksimabom, je treba nemudoma pregledati in primerno zdraviti. Pred dajanjem nadaljnjega cikla rituksimaba je treba bolnike ponovno oceniti glede možnega tveganja za okužbe.

Pri uporabi rituksimaba za zdravljenje revmatoidnega artritisa in avtoimunskih bolezni, ki vključujejo sistemski eritematozni lupus (SLE) in vaskulitis, so poročali o zelo redkih primerih smrtne progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Okužbe s hepatitisom B

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom, ki so prejeli rituksimab, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B, vključno s smrtnim izidom.

Prisestih bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z rituksimabom narediti presejalni test na virus hepatitisa B (HBV). To vključuje najmanj določanje statusa HBsAg in HBcAb, ki ju lahko dopolnimo z ostalimi primernimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno boleznijo, povzročeno z virusom hepatitisa B, se ne smejo zdraviti z rituksimabom. Bolniki s pozitivno serologijo na hepatitis B (HBsAg ali HBcAb) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za obolenja jeter. Te bolnike je treba za preprečitev reaktivacije virusa hepatitisa B spremljati in obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi standardi.

Pozna nevtropenija

Število nevtrofilcev v krvi je treba določiti pred vsakim ciklom rituksimaba in redno do 6 mesecev po končanem zdravljenju ter pri znakih ali simptomih okužbe (glejte poglavje 4.8).

Kožne reakcije

Poročali so o hudih kožnih reakcijah, kot sta toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom; nekatere so se končale s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z rituksimabom, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Cepljenje

Zdravniki morajo pred zdravljenjem z rituksimabom pregledati status cepljenja bolnikov in upoštevati veljavne smernice za cepljenje. Cepljenje naj bo zaključeno najmanj 4 tedne pred prvo aplikacijo rituksimaba.

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z rituksimabom niso proučevali. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi zato ni priporočljivo med zdravljenjem z rituksimabom ali medtem, ko je število perifernih celic B zmanjšano.

Bolniki, ki se zdravijo z rituksimabom, lahko prejmejo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V randomizirani študiji so imeli bolniki z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravili z rituksimabom in metotreksatom, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali samo metotreksat, podoben delež odgovorov na cepivo proti tetanusu (recall antigen) (39 % v primerjavi z 42 %), nižji delež odgovorov na polisaharidno cepivo proti pnevmokoku (43 % v primerjavi z 82 % na vsaj 2 cepiva) in neoantigen KLH (47 % v primerjavi s 93 %). Bolniki so dobili cepivo 6 mesecev po rituksimabu. Če je potrebno cepljenje z mrtvimi cepivi med zdravljenjem z rituksimabom, mora biti zaključeno najmanj 4 tedne pred začetkom naslednjega cikla rituksimaba.

Pri ponovnem enoletnem zdravljenju z rituksimabom pri revmatoidnem artritisu so bili deleži bolnikov s pozitivnim titrom protiteles proti *S. pneumoniae*, influenci, mumpsu, rdečkah, noricah in tetanusnem toksoidu na splošno podobni kot izhodiščni.

Sočasna/zaporedna uporaba drugih DMARD pri revmatoidnem artritisu

Sočasna uporaba rituksimaba in zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni, razen omenjenih v indikaciji in odmerjanju za revmatoidni artritis, ni priporočljiva.

Iz kliničnih preskušanj ni zadostnih podatkov za popolno oceno varnosti uporabe drugih DMARD (vključno z zaviralci TNF in drugimi biološkimi zdravili), ki sledijo zdravljenju z rituksimabom (glejte poglavje 4.5). Podatki, ki so na voljo, nakazujejo, da je pojavnost klinično pomembnih okužb nespremenjena, ko ta zdravila uporabimo pri bolnikih, ki so jih prej zdravili z rituksimabom, vendar jih moramo skrbno opazovati glede znakov okužbe, če po zdravljenju z rituksimabom prejmejo biološka zdravila in/ali DMARD.

Maligne bolezni

Imunomodulirajoča zdravila lahko povečajo tveganje za razvoj malignih bolezni. Na osnovi omejenih izkušenj z rituksimabom pri zdravljenju revmatoidnega artritisa (glejte poglavje 4.8) sedanji podatki ne kažejo kakršnegakoli povečanega tveganja za razvoj malignih bolezni. Vendar pa možnega tveganja za razvoj solidnih tumorjev za zdaj ni mogoče izključiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trenutno je le malo podatkov o mogočih medsebojnih učinkih zdravil pri uporabi rituksimaba.

Pri bolnikih s KLL sočasna uporaba rituksimaba ni vplivala na farmakokinetiko fludarabina ali ciklofosfamida. Tudi fludarabin in ciklofosamid nista imela opaznega učinka na farmakokinetiko rituksimaba.

Sočasna uporaba metotreksata pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni vplivala na farmakokinetiko rituksimaba.

Bolniki s prisotnimi humanimi protimišjnimi protitelesi (HAMA) ali humanimi protihimernimi protitelesi

(HACA) imajo lahko alergijske ali preobčutljivostne reakcije, če jih zdravimo z drugimi diagnostičnimi ali terapevtskimi monoklonskimi protitelesi.

Pri bolnikih z revmatodnim artritisom jih je 283 po zdravljenju z rituksimabom prejelo nadaljnje zdravljenje z biološkim DMARD. Delež klinično pomembnih okužb pri teh bolnikih je bil 6,01 na 100 bolnik-let, ko so se zdravili z rituksimabom, v primerjavi s 4,97 na 100 bolnik-let po tem, ko so prejeli nadaljnje zdravljenje z biološkim DMARD.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske

Rituksimab se v telesu bolnikov z zmanjšanim številom celic B zadržuje dolgo. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z rituksimabom in še 12 mesecev po njem uporabljati učinkovita kontracepcijska sredstva.

Nosečnost

Imunoglobulini IgG lahko prehajajo skozi placentalno pregrado.

V kliničnih preskušanjih niso proučevali števila celic B pri novorojenčkih mater, zdravljenih z rituksimabom. Za nosečnice ni zadostnih in dobro nadzorovanih podatkov iz študij. Pri nekaterih dojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo prejemale rituksimab, so poročali o prehodnem zmanjšanju števila celic B in limfocitopeniji. Podobne učinke so opazili v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Zato nosečnice ne smejo prejemati rituksimaba, razen če je pričakovana korist večja od možnega tveganja.

Dojenje

Ni znano, ali se rituksimab izloča v materino mleko. A zaradi dejstva, da se materini IgG izločajo v materino mleko, in da so rituksimab našli v mleku doječih opic, ženske med zdravljenjem z rituksimabom in 12 mesecev po njem ne smejo dojiti.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov rituksimaba na reproduktivne organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu rituksimaba na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso izvedli, čeprav opisano farmakološko delovanje in neželeni učinki kažejo, da vpliva na to ni ali je le zanemarljiv.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila (ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija)

Celotni varnostni profil rituksimaba pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji (KLL) temelji na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in iz nadzora med obdobjem trženja. Ti bolniki so prejemali rituksimab kot samostojno zdravljenje (kot indukcijsko zdravljenje ali vzdrževalno zdravljenje po indukcijskem zdravljenju) ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Najpogostejše opaženi neželeni učinek pri prejemnikih rituksimaba so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pri večini bolnikov pojavile med prvo infuzijo. Incidenca simptomov, povezanih z infuzijo, se z nadaljnjimi infuzijami bistveno zmanjšuje in je po osmih odmerkih rituksimaba manjša kot 1 %.

Okužbe (predvsem bakterijske in virusne) so v kliničnih preskušanjih opazili pri 30–55 % bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom in pri 30–50 % bolnikov s KLL.

Najpogostejše zabeleženi ali opaženi resni neželeni učinki so bili:

- z infuzijo povezane reakcije (vključno s sindromom sproščanja citokinov, sindromom razpada tumorja), glejte poglavje 4.4;
- okužbe, glejte poglavje 4.4;
- kardiovaskularni dogodki, glejte poglavje 4.4.

Med drugimi resnimi neželenimi učinki so poročali tudi o reaktivaciji virusa hepatitisa B in o PML (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti neželenih učinkov, zabeleženih med samostojnim zdravljenjem z rituksimabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, so povzete v preglednici 1. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni v ni znano.

Preglednica 1. Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušanjimi ali med nadzorom v obdobju trženja pri bolnikih z NHL in KLL, ki so se zdravili z rituksimabom kot samostojnim/vzdrževalnim zdravljenjem ali v kombinaciji s kemoterapijo

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske okužbe, virusne okužbe, +bronhitis	sepsa, +pljučnica, +febrilna okužba, +herpes zoster, +okužbe dihal, glivične okužbe, okužbe neznane etiologije, +akutni bronhitis, +sinuzitis, hepatitis B ¹		resna virusna okužba ² , pnevmocistoza (Pneumocystis jirovecii)	PML	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, +febrilna nevtropenija, +trombocitopenija	anemija, +trombocitopenija, +granulocitopenija	motnje koagulacije, aplastična anemija, hemolitična anemija, limfadenopatija		prehodno zvečanje koncentracije IgM v serumu ³	pozna nevtropenija ³
Bolezni imunskega sistema	z infuzijo povezane reakcije ⁴ , angioedem	preobčutljivost		anafilaksija	sindrom lize tumorja, sindrom sproščanja citokinov ⁴ , serumska bolezen	z infuzijo povezana akutna reverzibilna trombocitopenija ⁴
Prebavne in prehladske motnje		hiperglikemija, zmanjšanje telesne mase, periferni edem, edem obraza, zvišanje LDH, hipokalcemija				
Psihiatrične motnje			potrtost, živčnost			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Bolezni živčevja		parestezije, hipestezija, agitiranost, nespečnost, vazodilatacija, omotica, anksioznost	sprememba okusa		periferna nevropatija, paraliza obraznega živca ⁵	kranialna nevropatija, poslabšanje drugih čutov ⁵
Očesne bolezni		motnje solzenja, konjunktivitis			hudo poslabšanje vida ⁵	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus, bolečine v ušesu				izguba sluha ⁵
Srčne bolezni		*miokardni infarkt ^{4 in 6} , aritmija, *atrijska fibrilacija, tahikardija, *srčna bolezen	*popuščanje levega prekata, *supraventrikularna tahikardija, *ventrikularna tahikardija, *angina pectoris, *ishemija miokarda, bradikardija	hude srčne bolezni ^{4 in 6}	srčno popuščanje ^{4 in 6}	
Žilne bolezni		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kožni), levkocitoklastični vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem ⁴ , bolezen dihal, bolečina v prsnem košu, dispneja, izrazitejši kašelj, rinitis	astma, <i>bronhiolitis obliterans</i> , bolezen pljuč, hipokipneja	intersticijska bolezen pljuč ⁷	odpoved dihal ⁴	infiltracija pljuč
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, disfagija, stomatitis, zaprtost, dispneja, neeščnost, draženje žrela	povečanje trebuha		perforacija prebavil ⁷	
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaji, *alopecija	urtikarija, znojenje, nočno znojenje, *bolezen kože			hude bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁷	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		hipertonijska, mialgija, artralgijska, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, bolečina				
Bolezni sečil					ledvična odpoved ⁴	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, mrzlica, astenija, glavobol	tumorska bolečina, zardevanje, splošno slabo počutje, prehladni sindrom, ⁺ utrujenost, ⁺ drgetanje, ⁺ odpoved več organov ⁴	bolečina na mestu infundiranja			
Preiskave	zmanjšane koncentracije IgG					

Pri vsakem izrazu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj (od blage do hude), razen za izraze, označene s "+", kjer so pri določitvi pogostnosti upoštevali le hude neželene učinke (≥ 3 . stopnja po lestvici skupnih neželene toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI common toxicity criteria)). Navedena je samo največja pogostnost, ugotovljena v preskušanjih.

¹ Vključuje reaktivacijo in primarne okužbe; pogostnost temelji na režimu R-FC pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila, ali pri neodzivnih bolnikih.

² Glejte tudi poglavje okužbe spodaj.

³ Glejte tudi poglavje hematološki neželeni učinki spodaj.

⁴ Glejte tudi poglavje reakcije, povezane z infuzijo, spodaj. Redko so poročali o smrtnih primerih.

⁵ Znaki in simptomi kranialne nevropatije. Pojavili so se različno, tudi do nekaj mesecev po končnem zdravljenju z rituksimabom.

⁶ Opaženi v glavnem pri bolnikih z obstoječimi boleznimi srca in/ali kardiotoksično kemoterapijo ter pretežno v zvezi z reakcijami, povezanimi z infuzijo.

⁷ Vključuje smrtne primere.

Naslednji izrazi so bili med kliničnimi preskušnji zabeleženi kot neželeni učinki, a so imeli v skupinah, ki so prejemale rituksimab, podobno ali nižjo incidenco kot v kontrolnih skupinah: hematotoksičnost, nevtropenična okužba, okužba sečil, senzorična motnja, preksija.

Opis izbranih neželenih učinkov

O znakih in simptomih, ki bi lahko nakazovali reakcije, povezane z infuzijo, so poročali pri več kot 50 % bolnikov v kliničnih preskušanjih; večina jih je opazila med prvo infuzijo, po navadi v prvih dveh urah. Ti simptomi so bili navadno zvišana telesna temperatura, mrzlica in drgetanje. Med drugimi simptomi so bili pordevanje, angioedem, bronhospazem, bruhanje, navzea, urtikarija/izpuščaj, utrujenost, glavobol, draženje žrela, rinitis, slabost, bolečina, tahikardija, hipertenzija, hipotenzija, dispneja, dispepsija, astenija in značilnosti sindroma razpada tumorja. Hude reakcije, povezane z infuzijo (npr. bronhospazem, hipotenzija), so se pojavile pri največ 12 % bolnikov. V nekaterih primerih so poročali tudi o miokardnem infarktu, atrijski fibrilaciji, pljučnem edemu in akutni reverzibilni trombocitopeniji. Poslabšanje obstoječih bolezenskih stanj srca, kot je angina pectoris ali kongestivno srčno popuščanje, ali hude srčne bolezni (srčno popuščanje, miokardni infarkt, atrijska fibrilacija), pljučni edem, odpoved več organov, sindrom razpada tumorja, sindrom sproščanja citokinov, ledvična odpoved in odpoved dihal, so se pri bolnikih pojavili z nižjo ali neznano pogostnostjo. Incidenca simptomov in znakov, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi infuzijami precej zmanjšala in je bila do osmega cikla zdravljenja z rituksimabom < 1 %.

Okužbe

Rituksimab je pri 70 do 80 % bolnikov povzročil zmanjšanje števila celic B, z zmanjšanjem koncentracije imunoglobulinov v serumu pa je bilo povezano le malo primerov.

V randomiziranih študijah so pri bolnikih, ki so prejemali rituksimab, opazili večjo incidenco lokaliziranih okužb s kandido in herpesom zostrom. Pri 4 % bolnikov, ki so prejemali rituksimab kot samostojno zdravljenje, so opazili hude okužbe. V primerjavi z opazovano skupino so med največ dveletnim vzdrževalnim zdravljenjem z rituksimabom opazili večjo pogostnost okužb na splošno, vključno z okužbami 3. ali 4. stopnje. Pri okužbah, o katerih so poročali med dveletnim zdravljenjem, kumulativne toksičnosti ni bilo. Poleg tega so med zdravljenjem z rituksimabom opisane druge resne virusne okužbe, bodisi novonastale, ponovitve ali poslabšanja; nekatere so bile smrtne. Večina bolnikov

je prejemala rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic. Primeri teh resnih virusnih okužb so okužbe, ki jih povzročajo herpesvirusi (citomegalovirus, virus varicela zoster in virus herpes simpleks), virus JC (progresivna multifokalna levkoencefalopatija) in virus hepatitisa C. O smrtnih primerih PML, do katerih je prišlo po napredovanju bolezni in ponovnem zdravljenju, so poročali tudi v kliničnih preskušanjih. Poročali so o reaktivaciji virusa hepatitisa B, večinoma pri bolnikih, ki so prejemali rituksimab v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo. Pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila incidenca okužbe s hepatitisom B stopnje 3 ali 4 (reaktivacija in primarna okužba) 2 % pri R-FC v primerjavi z 0 % pri FC (fludarabin in ciklofosfamid). Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so se zdravili z rituksimabom, so opazili napredovanje Kaposijevega sarkoma. Ti primeri so se pojavili pri neodobrenih indikacijah, večina bolnikov je bila HIV-pozitivna.

Hematološki neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z rituksimabom kot samostojnim zdravilom, ki so ga bolniki prejemali 4 tedne, so se pri manjšem številu bolnikov pojavile hematološke nepravilnosti, ki pa so bile običajno blage in reverzibilne. Huda nevtropenija (3. ali 4. stopnje) se je pojavila pri 4,2 % bolnikov, anemija pri 1,1 % in trombocitopenija pri 1,7 % bolnikov. Incidenca levkopenije in nevtropenije 3. ali 4. stopnje sta bili v skupini, ki je prejemala vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom do 2 leti, višji (levkopenija: 5 %, nevtropenija: 10 %) kot v opazovani skupini (levkopenija: 2 %, nevtropenija: 4 %). Incidenca trombocitopenije je bila nizka (< 1 % 3. ali 4. stopnje) in se med zdravljenimi skupinama ni razlikovala. Med zdravljenjem v študijah rituksimaba v kombinaciji s kemoterapijo sta bili 3. ali 4. stopnja levkopenije (R-CHOP 88 % v primerjavi s CHOP 79 %, R-FC 23 % v primerjavi s FC 12 %), nevtropenije (R-CVP 24 % v primerjavi s CVP 14 %, R-CHOP 97 % v primerjavi s CHOP 88 %, R-FC: 30 % v primerjavi s FC 19 % pri predhodno nezdravljeni KLL), pancitopenije (R-FC: 3 % v primerjavi s FC 1 % pri predhodno nezdravljeni KLL) po navadi pogostejše kot s kemoterapijo samo. Toda višje incidence nevtropenije pri bolnikih, ki so prejemali rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo, ni spremljala višja incidenca infekcijskih in parazitskih bolezni kot pri bolnikih, zdravljenih samo s kemoterapijo. V študijah pri bolnikih s KLL, ki še niso bili zdravljeni in pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so ocenili, da je bila pri največ 25 % bolnikov zdravljenih z R-FC nevtropenija podaljšana (opredeljena kot število nevtrofilcev, ki med dnevoma 24 in 42 po zadnjem prejetem odmerku ostane pod $1 \times 10^9/l$) ali pa se je po zdravljenju z rituksimabom in FC pojavila kasneje (opredeljena kot število nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/l$ po 42. dnevu od zadnjega prejetega odmerka pri bolnikih, ki niso imeli podaljšane nevtropenije ali pa so si opomogli pred dnevom 42). Incidenca anemije se ni razlikovala. Poročali so o posameznih primerih pozne nevtropenije, ki se je pojavila več kot 4 tedne po zadnji infuziji rituksimaba. V študiji pri bolnikih s KLL v prvi liniji zdravljenja so imeli bolniki 3. stopnje C po Binetu več neželenih dogodkov v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC (R-FC 83 % proti FC 71 %). V študiji pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so o trombocitopeniji stopnje 3 ali 4 poročali pri 11 % bolnikov v skupini R-FC v primerjavi z 9 % v skupini FC.

Pri bolnikih z Waldenstromovo makroglobulinemijo so v študijah z rituksimabom po začetku zdravljenja opazili prehodna zvišanja koncentracij IgM v serumu, kar pa je lahko povezano s hiperviskoznostjo in sorodnimi simptomi. Prehodna zvišanja IgM so se običajno vrnila vsaj na raven pred zdravljenjem v 4 mesecih.

Kardiovaskularni neželeni učinki

O kardiovaskularnih neželenih učinkih so med kliničnimi preskušanji rituksimaba kot samostojnega zdravila poročali pri 18,8 % bolnikov. Najpogosteje so poročali o hipotenziji in hipertenziji. Med infuzijo sta se pojavili tudi aritmija 3. ali 4. stopnje (vključno z ventrikularno in supraventrikularno tahikardijo) in angina pectoris. Med vzdrževalnim zdravljenjem je bila incidenca srčnih bolezni 3. ali 4. stopnje med bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, in opazovano skupino primerljiva. O resnih neželenih dogodkih, povezanih s srcem (vključno z atrijsko fibrilacijo, miokardnim infarktom, popuščanjem levega prekata, ishemijo miokarda), so poročali pri 3 % bolnikov, ki so prejemali rituksimab in pri manj kot 1 % bolnikov v opazovani skupini. V študijah z rituksimabom v kombinaciji s kemoterapijo je bila incidenca motenj srčnega ritma 3. ali 4. stopnje, predvsem supraventrikularnih aritmij, kot sta tahikardija in atrijska fibrilacija/undulacija, višja v skupini R-CHOP (14 bolnikov, 6,9 %) kot pa v skupini CHOP (3 bolniki,

1,5 %). Vse motnje srčnega ritma so se pojavile v povezavi z infuzijo rituksimaba ali pa so bile povezane s predispozicijskimi stanji, kot so zvišana telesna temperatura, okužba, akutni miokardni infarkt ali predhodna respiratorna ali kardiovaskularna bolezen. Incidenca preostalih srčnih dogodkov 3. in 4. stopnje (vključno s srčnim popuščanjem, miokardno boleznijo in manifestacijami koronarne bolezni) se med skupinama R-CHOP in CHOP ni razlikovala. Pri KLL je bila celokupna incidenca srčnih bolezni stopnje 3 ali 4 nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 3 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (4 % R-FC, 4 % FC).

Dihala

Poročali so o primerih intersticijske bolezni pljuč, nekateri so bili smrtni.

Nevrološke bolezni

Med obdobjem zdravljenja (faza induksijskega zdravljenja, ki je obsegalo R-CHOP vsaj osem ciklov) so se pri štirih bolnikih (2 %), zdravljenih z R-CHOP, ki so vsi imeli kardiovaskularne dejavnike tveganja, med prvim ciklom zdravljenja pojavili trombembolični cerebrovaskularni dogodki. Incidenca drugih trombemboličnih dogodkov se med terapevtskima skupinama ni razlikovala. Nasprotno pa so se cerebrovaskularni dogodki pojavili pri treh bolnikih (1,5 %) v skupini CHOP, vsi med obdobjem spremljanja. Pri KLL je bila celokupna incidenca bolezni živčevja stopnje 3 ali 4 nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 4 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (3 % R-FC, 3 % FC).

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (*posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome* – RPLS). Med znaki in simptomi so bili motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti s spremljajočo hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES/RPLS je treba potrditi s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Bolezni prebavil

Perforacijo prebavil, ki je v nekaterih primerih povzročila smrt, so opazili pri bolnikih, ki so prejeli rituksimab za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. V večini teh primerov so rituksimab uporabili skupaj s kemoterapijo.

Koncentracija IgG

V kliničnem preskušanju za oceno vzdrževalnega zdravljenja z rituksimabom pri ponovitvi folikularnih limfomov ali neodzivni bolezni je bila mediana koncentracije IgG po induksijskem zdravljenju pod spodnjo mejo normalne vrednosti (SMN) (< 7 g/L) tako v opazovani skupini kot v skupini z rituksimabom. V opazovani skupini se je mediana koncentracije IgG postopno povečevala nad spodnjo mejo normalne vrednosti, v skupini, ki je prejela rituksimab pa je ostala nespremenjena. Delež bolnikov s koncentracijo IgG pod spodnjo mejo normalne vrednosti je bil med 2-letnim zdravljenjem približno 60 % v skupini, ki je prejela rituksimab, v opazovani skupini pa se je zmanjšal (36 % po dveh letih).

pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, so zabeležili majhno število spontan in literaturnih poročil o hipogamaglobulinemiji. Ta je bila v nekaj primerih huda in je zahtevala dolgotrajno nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Posledice dolgotrajnega zmanjšanja števila celic B pri pediatričnih bolnikih niso znane.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko sta bila opisana toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ali Stevens-Johnsonov sindrom, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Podskupine bolnikov – samostojno zdravljenje z rituksimabom

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Incidenca neželenih učinkov vseh stopenj ter učinkov 3. ali 4. stopnje je bila pri starejših bolnikih

podobna kot pri mlajših (< 65 let).

Obsežna bolezen

Bolniki z obsežno boleznijo so imeli višjo incidenco neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje kot bolniki brez obsežne bolezni (25,6 % v primerjavi s 15,4 %). Incidenca neželenih učinkov katere koli stopnje je bila v obeh skupinah podobna.

Ponovno zdravljenje

Odstotek bolnikov, pri katerih so se po ponovnem zdravljenju z rituksimabom pojavili neželeni učinki, je bil podoben kakor po prvem zdravljenju (za neželene učinke katere koli stopnje in 3. ali 4. stopnje).

Podskupine bolnikov – kombinirano zdravljenje z rituksimabom

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Incidenca neželenih dogodkov krvi in limfatičnega sistema 3. ali 4. stopnje je bila pri bolnikih s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na predhodno zdravljenje niso odzvali, višja pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let).

Povzetek varnostnega profila (revmatoidni artritis)

Celokupen varnostni profil rituksimaba pri revmatoidnem artritisu je osnovan na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in spremljanja po prihodu zdravila na trg.

Varnostni profil rituksimaba pri bolnikih z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom je povzet v spodnjem besedilu. V kliničnih preskušanjih je več kot 3.100 bolnikov prejelo najmanj en cikel zdravljenja, po tem so jih spremljali od 6 mesecev do več kot 5 let; približno 2.400 bolnikov je prejelo dva ali več ciklov zdravljenja, od teh pa več kot 1.000 bolnikov 5 ali več ciklov zdravljenja. Podatki o varnosti, zbrani v obdobju po prihodu zdravila na trg, odražajo pričakovani profil neželenih učinkov, kot so ga opazili v kliničnih preskušanjih z rituksimabom (glejte poglavje 4.4).

Bolniki so prejeli 2 x 1.000 mg rituksimaba v razmiku 2 tednov in metotreksat (10 do 25 mg/teden). Infuzija rituksimaba je sledila intravenski infuziji 100 mg metilprednizolona; bolniki so 15 dni tudi peroralno jemali prednizon.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosta (≥ 1/10), pogosta (≥ 1/100 do < 1/10), občasna (> 1/1.000 do ≤ 1/100) in zelo redka (< 1/10.000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogostejši neželeni učinki, za katere so menili, da so nastali zaradi prejetja rituksimaba, so bile reakcije, povezane z infuzijo. Celokupna incidenca z infuzijo povezanih reakcij je v kliničnih preskušanjih znašala 23 % pri prvi infuziji in se je pri nadaljnjih infuzijah zmanjšala. Resne z infuzijo povezane reakcije so bile občasne (0,5 % bolnikov) in so se večinoma pojavile med prvim ciklom zdravljenja. Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih uporabe rituksimaba pri revmatoidnem artritisu, so po prihodu zdravila na trg poročali tudi o progresivni multifokalni leukoencefalopatiji (PML) (glejte poglavje 4.4) ter reakciji, podobni serumski bolezni.

Preglednica 2. Povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami ali po prihodu zdravila na trg pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli rituksimab.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, okužbe sečil	bronhitis, sinuzitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija ¹		pozna nevtropenija ²	reakcija, podobna serumski bolezni
Bolezni imunskega sistema	³ reakcije, povezane z infuzijo (hipertenzija, navzea, kožni izpuščaj, pireksija, pruritus, urtikarija, draženje žrela, vročinski oblivi, hipotenzija, rinitis, okorelost, tahikardija, utrujenost, orofaringealna bolečina, periferni edem, eritem)		³ reakcije, povezane z infuzijo (generalizirani edem, bronhospazem, piskanje, edem grla, angionevrotični edem, generalizirani pruritus, anafilaksa, anafilaktoidna reakcija)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
Presnovne in prehranske motnje		hiperholesterolemija			
Psihiatrične motnje		depresija, anksioznost			
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, migrena, omotica, išias			
Srčne bolezni				angina pectoris, atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, miokardni infarkt	atrijska undulacija
Bolezni prebavil		dispepsija, diareja, gastroezofagealni refluks, razjede v ustih, bolečina v zgornjem delu trebuha			
Bolezni kože in podkožja		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v sklepu/mišično-skeletna bolečina, osteoartritis, burzitis			
Preiskave	zmanjšane koncentracije IgM ⁴	zmanjšane koncentracije IgG ⁴			

¹Pogostnost pridobljena iz laboratorijskih vrednosti zbranih v okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v kliničnih preskušanjih.

²Pogostnost pridobljena iz podatkov pridobljenih po prihodu zdravila na trg.

³Reakcije, ki so se pojavile med infuzijo ali v prvih 24 urah po njej. Glejte tudi spodnji odstavek o reakcijah, povezanih z infuzijo. Reakcije, povezane z infuzijo, se lahko pojavijo kot rezultat preobčutljivosti in/ali mehanizma delovanja.

⁴Vključujejo opažanja zbrana v okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja.

⁵Vključuje smrtne primere.

Opis izbranih neželenih učinkov

Večkratno zdravljenje

Pri večkratnem zdravljenju je profil neželenih učinkov podoben tistemu, ki so ga opazili ob prvem zdravljenju. Delež vseh neželenih učinkov, ki so se pojavili po prvi izpostavitvi rituksimabu, je bil najvišji v prvih 6 mesecih in se je potem zmanjševal. To gre v glavnem pripisati reakcijam, povezanim z infuzijo (ki se najpogosteje pojavljajo v prvem ciklu zdravljenja), poslabšanju revmatoidnega artritisa in okužbam; vse naštetu se je pogosteje pojavljalo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Reakcije, povezane z infuzijo

Najpogostejši neželeni učinki po prejemu rituksimaba v kliničnih preskušanjih so bile reakcije, povezane z infuzijo. Med 3.189 bolniki, ki so prejeli rituksimab, se je vsaj ena z infuzijo povezana reakcija pojavila pri 1.135 bolnikih (36 %), od tega pa se je pri 733 od 3.189 bolnikov (23 %) reakcija pojavila po prejemu prve infuzije rituksimaba. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, je bila pri nadaljnjih infuzijah manjša. V kliničnih preskušanjih se je resna z infuzijo povezana reakcija pojavila pri manj kot 1 % bolnikov (17/3.189). Reakcij stopnje 4 po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti (CTC, Common Toxicity Criteria) in smrti zaradi reakcij v kliničnih preskušanjih ni bilo. Delež reakcij stopnje 3 po CTC ter reakcij, ki so vodile do prekinitve zdravljenja, se je zmanjševal z nadaljnjimi cikli; te reakcije so bile od 3. cikla naprej redke. Premedikacija z intravenskimi glukokortikoidi je pomembno znižala incidenco in resnost z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V obdobju zdravljenja niso poročali o resnih, z infuzijo povezanih reakcijah, ki so se končale s smrtjo.

V študiji, osnovani za proučitev varnosti hitrejših infuzij rituksimaba pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, so bolniki z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso imeli resne reakcije, povezane z infuzijo, med ali v 24 urah po prvem infundiranju, lahko prejeli 2-urno intravensko infuzijo rituksimaba. Bolniki, ki so imeli v anamnezi resno reakcijo, povezano z infuzijo, na biološko zdravilo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, v študijo niso bili vključeni.

Incidenca, vrsta in resnost neželenih reakcij, povezanih z infuzijo, je bila podobna, kot opažena v preteklosti. Resnih neželenih reakcij, povezanih z infuzijo, niso opazili.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, je bil celokupni delež okužb približno 94 na 100 bolnik-let. Večinoma je šlo za blage do zmerno okužbe zgornjih dihal in sečil. Incidenca okužb, ki so bile resne ali so zahtevale uporabo intravenskega antibiotika, je bila približno 4 na 100 bolnik-let. Delež resnih okužb se z nadaljnjimi cikli zdravljenja z rituksimabom ni pomembno povečeval. V kliničnih preskušanjih so o okužbah spodnjih dihal (vključno s pljučnico) v skupini z rituksimabom poročali s podobno incidenco kot v kontrolnih skupinah.

Pri uporabi rituksimaba za zdravljenje avtoimunskih bolezni so poročali o smrtnih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije, in sicer pri revmatoidnem artritisu in avtoimunskih boleznih, za katere zdravilo ni odobreno, vključno s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) in vaskulitisom.

Pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli rituksimab v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo, so poročali o primerih reaktivacije virusa hepatitisa B (glejte ne-Hodgkinov limfom). O reaktivaciji okužbe z virusom hepatitisa B so zelo redko poročali tudi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli rituksimab (glejte poglavje 4.4).

Kardiovaskularni neželeni učinki

Delež resnih neželenih učinkov, povezanih s srcem, je bil 1,3 na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, v primerjavi z 1,3 na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Delež bolnikov, pri katerih so se pojavili neželeni učinki, povezani s srcem (vsi ali resni), se z nadaljnjimi cikli zdravljenja ni povečeval.

Nevrološki dogodki

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Znaki in simptomi so vključevali motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti, s pridružno hipertenzijo ali brez nje. Diagnoza PRES/RPLS

mora biti potrjena s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Nevtropenija

Pri zdravljenju z rituksimabom so opazili dogodke nevtropenije, ki so bili večinoma prehodni in po resnosti blagi ali zmerni. Nevtropenija se lahko pojavi več mesecev po dajanju rituksimaba (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, je pri 0,94 % (13/1.382) bolnikov, zdravljenih z rituksimabom in pri 0,27 % (2/731) bolnikov, ki so prejeli placebo, prišlo do razvoja hude nevtropenije.

O dogodkih nevtropenije, vključno s hudo obliko pozne in dolgotrajne nevtropenije, so po prihodu zdravila na trg poročali redko, nekateri dogodki pa so bili povezani z usodnimi okužbami.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o toksični epidermalni nekrolizi (Lyellovem sindromu) in Steven-Johnsonovem sindromu, od katerih so se nekateri primeri končali s smrtjo.

Laboratorijske nepravilnosti

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili z rituksimabom, so opazili hipogamaglobulinemijo (IgG ali IgM pod spodnjo mejo normale). Polem, ko je prišlo do znižanja IgG in IgM, se delež vseh okužb ali resnih okužb ni povišal (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, so zabeležili majhno število spontan in literaturnih poročil o hipogamaglobulinemiji. Ta je bila v nekaj primerih huda in je zahtevala dolgotrajno nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Posledice dolgotrajnega zmanjšanja števila celic B pri pediatričnih bolnikih niso znane.

Povzetek varnostnega profila (granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis)

V klinični študiji pri granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopskem poliangiitisu so 99 bolnikov zdravili z rituksimabom (375 mg/m² enkrat na teden 4 tedne) in z glukokortikoidi (glejte poglavje 5.1).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, navedeni v preglednici 3, so se v skupini, ki je prejela rituksimab, pojavili z incidenco $\geq 5\%$.

Preglednica 3. Neželeni učinki, ki so se v ključni klinični študiji v 6 mesecih pojavili pri $\geq 5\%$ bolnikov, ki so prejeli rituksimab, in pogosteje kot v primerjalni skupini.

Telesni sistem Neželeni učinek	Rituksimab (n = 99)
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužba sečil	7 %
bronhitis	5 %
herpes zoster	5 %
nazofaringitis	5 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
trombocitopenija	7 %
Bolezni imunskega sistema	
sindrom sproščanja citokinov	5 %
Presnovne in prehranske motnje	
hiperkaliemija	5 %

Psihiatrične motnje	
nespečnost	14 %
Bolezni živčevja	
omotica	10 %
tremor	10 %
Žilne bolezni	
hipertenzija	12 %
napadi rdečice	5 %
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	12 %
dispneja	11 %
epistaksa	11 %
zamašenost nosu	6 %
Bolezni prebavil	
driska	18 %
dispepsija	6 %
zaprtje	5 %
Bolezni kože in podkožja	
akne	7 %
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišični krči	18 %
bolečina v sklepih	15 %
bolečina v hrbtu	10 %
mišična šibkost	5 %
mišično-skeletna bolečina	5 %
bolečina v okončinah	5 %
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
periferni edemi	16 %
Preiskave	
znižan hemoglobin	6 %

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo, so bile v kliničnem preskušanju pri GPA in MPA opredeljene kot neželeni učinki, ki so se pojavili v 24 urah po infuziji in so jih raziskovalci v varnostni populaciji ocenili kot povezane z infuzijo. Z rituksimabom se je zdravilo 99 bolnikov in pri 12 % bolnikov se je pojavila vsaj ena reakcija, povezana z infuzijo. Vse reakcije, povezane z infuzijo, so bile 1. ali 2. stopnje po CTC. Med najpogostejšimi reakcijami, povezanimi z infuzijo, so bili sindrom sproščanja citokinov, napadi rdečice, draženje žrela in tremor. Rituksimab so dajali v kombinaciji z intravenskimi glukokortikoidi, ki lahko zmanjšajo incidenco in izrazitost teh učinkov.

Okužbe

Med 99 bolniki, ki so prejeli rituksimab, je bil celotni delež okužb na primarni končni točki po 6 mesecih približno 237 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 197–285). Okužbe so bile pretežno blage do zmerno; v glavnem je šlo za okužbe zgornjih dihal, herpes zoster in okužbe sečil.

Delež resnih okužb je bil približno 25 na 100 bolnik-let. Najpogosteje zabeležena okužba v skupini bolnikov, ki so prejeli rituksimab, je bila pljučnica; njena pogostnost je bila 4 %.

Maligne bolezni

Incidenca malignih bolezni med bolniki, ki so v klinični študiji pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom prejeli rituksimab, je bila ob končnem zaključnem datumu študije (tj. ko je zadnji bolnik dokončal obdobje spremljanja) 2,00 na 100 bolnik-let. Na podlagi standardiziranih incidenčnih razmerij je incidenca malignih bolezni podobna, kot je bila pred tem

opisana pri bolnikih z vaskulitisom, povezanim z ANCA.

Kardiovaskularni neželeni učinki

Delež pojavljanja srčnih dogodkov je bil na primarni končni točki po 6 mesecih približno 273 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 149–470). Delež resnih srčnih dogodkov je bil 2,1 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 3–15). Najpogostejše opisane neželeni učinki sta bila tahikardija (4 %) in atrijska fibrilacija (3 %) (glejte poglavje 4.4).

Nevrološki dogodki

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Znaki in simptomi so vključevali motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti, s povezano hipertenzijo ali brez nje. Diagnoza PRES/RPLS mora biti potrjena s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom, ki so rituksimab prejemali v obdobju trženja, so poročali o majhnem številu primerov reaktivacije hepatitisa B; nekateri od teh primerov so se končali s smrtjo.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom, ki so prejemali rituksimab, so opažali hipogamaglobulinemijo (IgA, IgG ali IgM pod spodnjo mejo normale). V randomiziranem, dvojno slepem, z zdravilno učinkovino kontroliranim multicentričnem preskušanju neinferiornosti so po 6 mesecih pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno normalne ravni imunoglobulinov, med prejemniki rituksimaba zabeležili nizke IgA, IgG in IgM pri 27 %, 58 % in 51 % (v tem zaporedju), med prejemniki ciklofosfamida pa pri 25 %, 50 % in 46 %. Bolnikom z nizkimi IgA, IgG ali IgM se ni povečal delež vseh okužb ali resnih okužb.

Nevtropenija

V randomizirani, dvojno slepi, z zdravilno učinkovino kontrolirani multicentrični študiji neinferiornosti rituksimaba pri granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopskem poliangiitisu se je nevtropenija, ki je bila 3. stopnje ali več po CTC, pojavila pri 24 % prejemnikov rituksimaba (en cikel) in pri 23 % prejemnikov ciklofosfamida. Nevtropenija ni bila povezana z opaznim povečanjem resnih okužb med bolniki, ki so prejemali rituksimab. V kliničnih preskušanjih niso raziskali vpliva več ciklov rituksimaba na pojav nevtropenije pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o toksični epidermalni nekrolizi (Lyellovemu sindromu) in Steven-Johnsonovem sindromu, od katerih so se nekateri primeri končali s smrtjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj pri človeku je le malo izkušenj z odmerki, večjimi od odobrenega odmerka intravenske oblike rituksimaba. Največji do zdaj preizkušen intravenski odmerek rituksimaba pri človeku je 5.000 mg (2.250 mg/m²), preizkušen v študiji povečevanja odmerka pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo. Pri tem niso zaznali nobenih novih varnostnih signalov.

Pri bolnikih, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba infundiranje nemudoma prekiniti; bolnike pa skrbno nadzorovati.

Po prihodu zdravila na trg je bilo opisanih pet primerov prevelikega odmerjanja rituksimaba. V treh primerih niso poročali o nobenem neželenem dogodku. Dva opisana neželena dogodka sta bila gripi podobni simptomi (pri odmerku 1,8 g rituksimaba) in odpoved dihal s smrtnim izidom (pri odmerku 2 g rituksimaba).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC02.

Zdravilo Rituzena je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Rituksimab se veže specifično na transmembranski antigen, CD20, negativno zladen fosfoprotein, ki se nahaja na limfocitih pre-B in dozorelih limfocitih B. Antigen je izražen pri > 95 % vseh B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov.

CD20 najdemo tako na običajnih kot na malignih celicah B, vendar ne na matičnih krvotvornih celicah, pro-B-celicah, normalnih plazmatkah ali drugem normalnem tkivu. Po vezavi s protitelesom ne vstopa v notranjost celice, niti se ne odcepi s celične površine. CD20 ne kroži v plazmi kot prosti antigen in zato ne tekmuje za vezavo na protiteleso.

Domena rituksimaba Fab se veže na antigen CD20 na B-limfocitih in prek domene Fc sproži imunska dogajanja, ki privedejo do razgradnje celic B. Mogoča mehanizma celične razgradnje sta od komplementa odvisna citotoksičnost (*complement-dependent cytotoxicity* – CDC), ki je posledica vezave C1q, in od protiteles odvisna celična citotoksičnost (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), ki jo posreduje eden ali več receptorjev Fcγ na površini granulocitov, makrofagov ali naravnih celic ubijalk. Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt v procesu apoptoze.

Število perifernih celic B se je po dokončanju prvega odmerka rituksimaba zmanjšalo pod normalno vrednost. Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hematoloških malignih bolezni, so se celice B začele obnavljati v 6 mesecih zdravljenja, njihovo število pa se je v splošnem vrnilo v normalno stanje v 12 mesecih po končanem zdravljenju, pri nekaterih bolnikih pa je lahko trajalo dlje (mediani čas okrevanja je bil do 23 mesecev po indukcijskem zdravljenju). Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikro, kapsnim poliangiitisom se je število perifernih celic B zmanjšalo na < 10 celic/μl po dveh infundiranjih 375 mg/m² rituksimaba (po enem na teden) in je na tej ravni ostalo do 6 mesecev. Pri večini bolnikov (81 %) se je število celic B ponovno povečalo na > 10 celic/μl do 12. meseca, do 18. meseca pa še pri večjem, 87-% deležu bolnikov.

Klinične izkušnje pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji

Folikularni limfom

Samostojno zdravljenje

Začetno zdravljenje, 4 odmerki, enkrat na teden

V ključnem preskušanju je 166 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ne-Hodgkinov limfom ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo, 4

tedne prejelo po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden.

Celokupen odgovor (ORR, overall response rate) v populaciji z namenom zdraviti (ITT, the intent-to-treat) je bil 48 % (95-% interval zaupanja 41–56 %), od tega popoln odgovor (CR, complete response) pri 6 %, delni odgovor (PR, partial response) pa pri 42 %. Mediana časa do napredovanja bolezni (TTP, time to progression) je pri odzivnih bolnikih znašala 13,0 meseca. V analizi podskupin je bil celokupen odgovor boljši pri bolnikih s histološkimi podtipi IWF B, C in D (58 %) v primerjavi s podtipom IWF A (12 %); boljši pri bolnikih, katerih največje lezije so bile v največjem premeru manjše od 5 centimetrov (53 %) kot pri bolnikih, katerih lezije so bile v največjem premeru večje kot 7 centimetrov (38 %). Celokupen odgovor pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni, je bil boljši pri bolnikih, občutljivih za kemoterapijo (50 %), kot pa pri bolnikih, neodzivnih na kemoterapijo (opredeljeno kot trajanje odgovora < 3 mesece) (22 %). Celokupen odgovor pri bolnikih s predhodno avtologno presaditvijo kostnega mozga je znašal 78 % v primerjavi s 43 % pri bolnikih brez avtologne presaditve kostnega mozga. Na odgovor na rituksimab naslednji dejavniki niso imeli statistično značilnega vpliva (Fisherjev natančni test): starost, spol, gradus limfoma, začetna diagnoza, prisotnost ali odsotnost obsežne bolezni, normalna ali visoka koncentracija LDH ali ektranodalna bolezen. Statistično značilno korelacijo so opazili med deležem odgovorov in infiltracijo kostnega mozga. Na zdravljenje se je odzvalo 40 % bolnikov z infiltracijo kostnega mozga v primerjavi z 59 % bolnikov brez infiltracije kostnega mozga ($p = 0,0186$). Te ugotovitve niso podprli s stopenjsko logistično regresijsko analizo, s katero so ugotovili naslednje prognostične dejavnike: histološki tip, izraženost bcl-2 na začetku zdravljenja, neodzivnost na zadnjo kemoterapijo in obsežna bolezen.

Začetno zdravljenje, 8 odmerkov, enkrat na teden

V multicentričnem preskušanju brez primerjalne skupine je 37 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ne-Hodgkinov limfom ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo, prejelo osem odmerkov po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Celokupen odgovor je znašal 57 % (95-% interval zaupanja 41 %–73 %; popoln odgovor 14 %, delni odgovor 43 %), mediana časa do napredovanja bolezni je bila pri odzivnih bolnikih 19,4 meseca (razpon 5,3 do 38,9 meseca).

Začetno zdravljenje, obsežna bolezen, 4 odmerki, enkrat na teden

Združeni podatki treh preskušanj navajajo, da je 39 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo in so imeli obsežno bolezen (ena lezija ≥ 10 cm v premeru), prejelo 4 odmerke po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Celokupen odgovor je znašal 36 % (95-% interval zaupanja 21–51 %; popoln odgovor 3 %, delni odgovor 33 %); mediana časa do napredovanja bolezni je za odzivne bolnike znašala 9,6 meseca (razpon 4,5 do 26,8 meseca).

Ponovno zdravljenje, 4 odmerki, enkrat na teden

V multicentričnem preskušanju brez primerjalne skupine je 58 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo ter so dosegli objektivni klinični odgovor na predhodno zdravljenje z rituksimabom, ponovno prejelo 4 odmerke po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Trije od teh bolnikov so bili dvakrat zdravljeni z rituksimabom pred vključitvijo, tako so v študiji prejeli tretje zdravljenje z rituksimabom. Dva bolnika sta bila v študiji dvakrat ponovno zdravljena. Za 60 ponovnih zdravljenj je bil celokupen odgovor na zdravljenje 38 % (95-% interval zaupanja 26–51 %; 10 % popoln odgovor, 28 % delni odgovor). Mediana časa do napredovanja bolezni je za odzivne bolnike znašala 17,8 meseca (razpon 5,4–26,6). To je lepo primerljivo s časom do napredovanja bolezni, ki je bil dosežen po predhodnem zdravljenju z rituksimabom (12,4 meseca).

Začetno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo

V odprtem randomiziranem preskušanju so skupaj 332 predhodno še nezdravljenih bolnikov s folikularnimi limfomi randomizirali na prejetje kemoterapije CVP (750 mg/m² ciklofosfamida, 1,4 mg/m² vinkristina do največ 2 mg 1. dan in 40 mg/m²/dan prednizolona od 1. do 5. dneva) na 3 tedne 8 ciklov, ali na 375 mg/m² rituksimaba v kombinaciji s CVP (R-CVP). Rituksimab je bil uporabljen prvi dan vsakega cikla zdravljenja. Skupno so zdravili in glede učinkovitosti analizirali 321 bolnikov (162 R-

CVP, 159 CVP). Mediana spremljanja bolnikov je bila 53 mesecev. Skupina R-CVP je imela glede primarnega opazovanega dogodka (časa do neuspeha zdravljenja) značilno prednost pred skupino CVP (27 mesecev v primerjavi s 6,6 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje (CR, CRu – nepotrjeni popolni odgovor (*complete response/unconfirmed*), PR) je bil značilno večji ($p < 0,0001$, test hi-kvadrat) v skupini R-CVP (80,9 %) kot v skupini CVP (57,2 %). Zdravljenje z R-CVP je značilno podaljšalo čas do napredovanja bolezni ali smrti v primerjavi s CVP (33,6 meseca v primerjavi s 14,7 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Mediano trajanje odgovora je bilo 37,7 meseca v skupini z R-CVP in 13,5 meseca v skupini s CVP ($p < 0,0001$, log-rang test).

Razlika med terapevtskima skupinama glede celokupnega preživetja je pokazala značilno klinično razliko ($p = 0,029$, log-rang test s stratifikacijo po centru): po 53 mesecih je bil delež preživetja v skupini z R-CVP 80,9 % in v skupini s CVP 71,1 %.

Rezultati treh drugih randomiziranih preskušanj z uporabo rituksimaba v kombinaciji z drugimi shemami kemoterapije (CHOP, MCP, CHVP/interferon alfa), in ne CVP, so prav tako pokazali značilna izboljšanja deležev odgovora, od časa odvisnih parametrov in celokupnega preživetja. Ključni rezultati vseh štirih preskušanj so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4. Povzetek ključnih rezultatov štirih randomiziranih preskušanj III. faze, ki so ocenjevala korist rituksimaba v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri folikularnih limfomih

Preskušanje	Zdravljenje (n)	Mediana spremljanja (mesece)	ORR (%)	CR (%)	Mediane TTF/PFS/EFS (mesece)	OS (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 61	10 41	mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mesecev 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	mediana TTF: 2,6 leta ni doseženo $p < 0,001$	18 mesecev 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	mediana PFS: 28,8 ni doseženo $p < 0,0001$	48 mesecev 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN: 127 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	mediana EFS: 36 ni doseženo $p < 0,0001$	42 mesecev 84 91 $p = 0,029$

EFS: preživetje brez dogodkov (*Event Free Survival*)

TTP: čas do napredovanja bolezni ali smrti (*Time to progression or death*) PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (*Progression-Free Survival*) TTF: čas do neuspeha zdravljenja (*Time to Treatment Failure*)

Deleži OS (celokupnega preživetja – *Overall survival*): deleži preživetja ob času analiz ORR: celokupni odgovor (*Overall Response Rate*)

CR: popolni odgovor (*Complete Response*)

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom

V randomiziranem, odprtem preskušanju je 399 predhodno nezdravljenih starejših (starih od 60 do 80 let) bolnikov z difuznim velikoceličnim B limfomom prejelo osem ciklov standardne kemoterapije CHOP (750 mg/m² ciklofosfamida, 50 mg/m² doksorubicina, 1,4 mg/m² do največ 2 mg/m² vinkristina na prvi dan ter 40 mg/m² prednizolona na 1. do 5. dan) vsake 3 tedne 8 ciklov ali pa 375 mg/m² rituksimaba in sheme CHOP (R-CHOP). Zdravilo Rituzena so prejeli prvi dan cikla zdravljenja.

Končna analiza učinkovitosti je vključevala vse randomizirane bolnike (197 CHOP, 202 R-CHOP), mediana trajanja sledenja bolnikov je bila približno 31 mesecev. Terapevtski skupini sta imeli ob začetku zdravljenja dobro uravnotežene značilnosti in stanje bolezni. Končna analiza je potrdila, da je bilo zdravljenje z R-CHOP povezano s klinično pomembnim in statistično značilnim podaljšanjem trajanja preživetja brez dogodkov (primarni parameter učinkovitosti; dogodki so bili smrt, ponovitev bolezni ali

napredovanje limfoma, ali uvedba novega protilimfomskega zdravljenja) ($p = 0,0001$). Kaplan-Meierjeva ocena mediane trajanja preživetja brez dogodkov po Kaplan-Meierju je bila 35 mesecev v skupini R-CHOP v primerjavi s 13 meseci v skupini CHOP; to pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 41 %. Pri 24 mesecih je bila ocena celokupnega preživetja v skupini R-CHOP 68,2 %, v skupini CHOP pa 57,4 %. Nadaljnja analiza trajanja celokupnega preživetja, ki so jo izvedli po mediani časa sledenja 60 mesecev, je potrdila prednost zdravljenja z R-CHOP pred CHOP ($p = 0,0071$), kar pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 32 %.

Z analizo vseh sekundarnih parametrov (deleža odgovorov, preživetja brez napredovanja bolezni, preživetja brez bolezni, trajanja odgovora) so preverjali učinke zdravljenja z R-CHOP v primerjavi z zdravljenjem s shemo CHOP. Po 8 ciklih zdravljenja je bil popolni odgovor v skupini R-CHOP 76,2 %, v skupini CHOP pa 62,4 % ($p = 0,0028$). Tveganje za napredovanje bolezni je bilo manjše za 46 %, tveganje za ponovitev bolezni pa za 51 %.

V vseh podskupinah bolnikov (spol, starost, starosti prilagojen mednarodni prognostični indeks, stadij po klasifikaciji Ann Arbor, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), koncentracija mikroglobulina β_2 , koncentracija LDH, koncentracija albumina, B simptomi, obsežna bolezen, ekстранodalna lokalizacije, infiltracija kostnega mozga) je bilo razmerje tveganj za preživetje brez dogodkov za R-CHOP v primerjavi s CHOP manjše kot 0,83, za skupno preživetje pa manjše kot 0,95. Zdravljenje z R-CHOP je bilo glede na starost prilagojen mednarodni prognostični indeks ugodno za bolnike z majhnim in velikim tveganjem.

Klinični laboratorijski rezultati

Pri 67 bolnikih, pri katerih so analizirali prisotnost humanih protimišji protiteles (*human anti-mouse antibody* – HAMA), teh niso opazili. Od 356 bolnikov, pri katerih so ocenjevali HACA, so bili pozitivni 4 bolniki (1,1 %).

Kronična limfocitna levkemija

V dveh odprtih, randomiziranih preskušanjih so skupno 817 bolnikov s KLL, ki prej niso bili zdravljeni, ter 552 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, randomizirali v skupino, ki je prejela kemoterapijo FC (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², 1. do 3. dan) vsake 4 tedne, 6 ciklov, ali rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo FC (R-FC). Rituksimab so v prvem ciklu zdravljenja dajali v odmerku 375 mg/m² en dan pred kemoterapijo in v odmerku 500 mg/m² 1. dan v naslednjem ciklu zdravljenja. Iz študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so bili izključeni tisti, ki so bili predhodno zdravljeni z monoclonalnimi protitelesi ali ki se niso odzvali na zdravljenje (ki niso dosegli delne remisije za vsaj 6 mesecev) s fludarabinom ali katerim drugim nukleozidnim analogom. V analizo učinkovitosti je bilo vključenih skupno 810 bolnikov (403 R-FC, 407 FC) iz študije pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja (preglednici 5a ter 5b) ter 552 bolnikov (276 R-FC, 276 FC) iz študije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (preglednica 6).

V študiji pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja po mediani opazovanja 48,1 meseca je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 55 mesecev v skupini R-FC in 33 mesecev v skupini FC ($p = 0,0001$, test log rank). Analiza celokupnega preživetja je pokazala signifikantno korist zdravljenja R-FC glede na samo kemoterapijo FC ($p = 0,0319$, test log rank) (preglednica 5a). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so konsistentno opazili pri večini podskupin, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo (npr. stopnjo po Binetu A-C) (preglednica 5b).

Preglednica 5a. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji.

Pregled rezultatov o učinkovitosti za rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC – mediana opazovanja 48,1 meseca.

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (mesece)			Zmanjšanje tveganja
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Vrednost p v testu log-rang	

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celokupno preživetje	NR	NR	0,0319	27 %
Preživetje brez dogodka	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Odgovor (CR, nPR ali PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Preživetje brez bolezni**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Čas do novega zdravljenja	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat. NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

* aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR

** aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Preglednica 5b. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji.

Razmerja ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni glede na stopnjo po Binetu (ITT) – mediana opazovanja 48,1 meseca.

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	Število bolnikov		Razmerja ogroženosti (95-% CI)	p-vrednost (test Wald, ni prilagojen)
	FC	R-FC		
Stopnja po Binetu A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stopnja po Binetu B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stopnja po Binetu C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: interval zaupanja (Confidence Interval)

V študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni (prima in končna točka) 30,6 meseca v skupini R-FC in 20,6 meseca v skupini FC ($p = 0,0002$, test log rang). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so opazili pri skoraj vseh podskupinah, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo. Poročali so o rahlem, vendar ne pomembnem izboljšanju celokupnega preživetja v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC.

Preglednica 6. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje – pregled rezultatov o učinkovitosti za rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC (mediana opazovanja 25,3 meseca).

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (mesece)			Zmanjšanje tveganja
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Vrednost p v testu log-rang	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celokupno preživetje	51,9	NR	0,2874	17 %
Preživetje brez dogodka	19,3	28,7	0,0002	36 %
Odgovor (CR, nPR, ali PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Preživetje brez bolezni**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Čas do novega zdravljenja KLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat. NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

*: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR;

**: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Rezultati iz drugih podpornih študij z uporabo rituksimaba v kombinaciji z drugimi kemoterapijami (vključno s CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustinom in kladribinom) za zdravljenje bolnikov s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni in/ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na prejšnje

zdravljenje niso odzvali, so prav tako pokazali visok delež celokupnih odgovorov s koristjo v smislu preživetja brez napredovanja bolezni, vendar z rahlo večjo toksičnostjo (predvsem mielotoksičnostjo). Te študije podpirajo uporabo rituksimaba s katerokoli kemoterapijo.

Podatki, pridobljeni pri približno 180 bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z rituksimabom, dokazujejo klinično korist (vključno s CR) in podpirajo ponovno zdravljenje z rituksimabom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z rituksimabom za vse podskupine pediatrične populacije s folikularnim limfomom in kronično limfocitno levkemijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Klinične izkušnje pri granulomatozi s poliangiitisom (Wegenerjevi granulomatozi) in mikroskopskem poliangiitisu

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim multicentričnem preskusu za neinferiornosti z aktivnim primerjalnim zdravilom so vključili in v njej zdravili skupno 197 bolnikov, starih 15 let ali več s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (75 %) in mikroskopskim poliangiitisom (24 %).

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na zdravljenje s peroralnim ciklofosfamidom (2 mg/kg/dan) vsak dan od 3 do 6 mesecev ali z rituksimabom (375 mg/m²) enkrat na teden 4 tedne. Vsi bolniki v skupini s ciklofosfamidom so med obdobjem spremljanja prejemali vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom. Bolniki v obeh terapevtskih skupinah so prejeli 1.000 mg metilprednizolona (ali drugega glukokortikoida v enakovrednem odmerku) na dan pulzno intravensko (i.v.) od 1 do 3 dni, nato pa peroralni prednizon (1 mg/kg/dan in ne več kot 80 mg/dan). Postopno zmanjševanje prednizona so morali končati do 6 mesecev po začetku raziskovanega zdravljenja.

Merilo primarnega opazovanega dogodka je bila dosežena popolna remisija po 6 mesecih, opredeljena kot ocena BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 in brez glukokortikoidnega zdravljenja. Vnaprej opredeljena meja neinferiornosti za razliko zdravljenj je bila 20 %. Preskušanje je dokazalo neinferiornost rituksimaba v primerjavi s ciklofosfamidom glede popolne remisije po 6 mesecih (preglednica 7).

Učinkovitost so ugotovili tako pri bolnikih z novoodkrto boleznijo kot pri bolnikih s ponovitvijo bolezni (preglednica 8).

Preglednica 7. Odstotek bolnikov, ki so po 6 mesecih dosegli popolno remisijo (populacija, ki so jo nameravali zdraviti*).

	Rituksimab (n = 99)	Ciklofosfamid (n = 98)	Razlika zdravljenj (rituksimab – ciklofosfamid)
Delež	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b IZ (–3,2 %, 24,3 %) ^a

IZ = interval zaupanja.

* Imputacija za najslabši primer

^a Neinferiornost je bila dokazana, ker je bila spodnja meja (–3,2 %) višja od vnaprej opredeljene meje neinferiornosti (–20 %).

^b 95,1-% interval zaupanja vključuje dodatni 0,001 alfa na račun vmesne analize učinkovitosti.

Preglednica 8. Popolna remisija po 6 mesecih glede na stanje bolezni.

	Rituksimab	Ciklofosfamid	Razlika (95-% IZ)
Vsi bolniki	n = 99	n = 98	
Novoodkriti	n = 48	n = 48	
Ponovitev	n = 51	n = 50	
Popolna remisija			

Vsi bolniki	66 %	53,1 %	10,6 % (–3,2; 24,3)
Novoodkriti	60,4 %	64,6 %	–4,2 % (–23,6; 15,3)
Ponovitev	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Za bolnike z manjkajočimi podatki so uporabili imputacijo za najslabši primer.

Popolna remisija po 12 in 18 mesecih

V skupini, ki je prejela rituksimab, je 48 % bolnikov doseglo popolno remisijo po 12 mesecih in 39 % bolnikov po 18 mesecih. Med bolniki, zdravljenimi s ciklofosfamidom (ki mu je sledil azatioprin za vzdrževanje popolne remisije) je 39 % bolnikov doseglo popolno remisijo po 12 mesecih in 33 % bolnikov po 18 mesecih. Od 12. do 18. meseca so v skupini z rituksimabom zabeležili 8 ponovitev in v skupini s ciklofosfamidom 4.

Ponovno zdravljenje z rituksimabom

Na podlagi raziskovalčeve presoje je 15 bolnikov prejelo drugi cikel rituksimaba za zdravljenje ponovne aktivnosti bolezni, ki se je pojavila v obdobju od 6. do 18. meseca po prvem ciklu rituksimaba. Ker je podatkov iz tega preskušanja malo, ni mogoče sklepati o učinkovitosti nadaljnjih ciklov rituksimaba pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in z mikroskopskim poliangiitisom.

Nadaljnje imunosupresivno zdravljenje je lahko posebej primerno za bolnike s tveganjem za ponovitev aktivnosti bolezni (t.j. za bolnike, ki so že imeli ponovitev in imajo granulomatozo s poliangiitisom ali bolnike, pri katerih so se limfociti B ponovno vzpostavili, skupaj s PP3-ALCA; ugotovljeno pri spremljanju). Ko je z rituksimabom dosežena remisija, lahko nadaljnje imunosupresivno zdravljenje smatramo za preprečitev ponovne aktivnosti bolezni. Učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja z rituksimabom ni dokazana.

Laboratorijske preiskave

Do 18. meseca je imelo pozitiven izvid HACA skupno 23 od 99 (23 %) bolnikov, ki so bili v preskušanju zdravljeni z rituksimabom. Ob preseganju ni imel pozitivnega izvida HACA nobeden od 99 bolnikov, zdravljenih z rituksimabom. Klinični pomen pojava HACA pri bolnikih, zdravljenih z rituksimabom, ni jasen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ne-Hodgkinov limfom

Iz populacijske farmakokinetične analize pri 298 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli enkratno ali večkratno infuzijo rituksimaba (odmerki od 100 do 500 mg/m²) samostojno ali v kombinaciji s CHOP, lahko ocenimo nespecifični očistek tipične populacije bolnikov (Cl₁): 0,14 l/dan, specifični očistek (Cl₂), h kateremu je verjetno pripomoglo breme celic B ali tumorsko breme:

0,59 l/dan in volumen porazdelitve osrednjega prostora (V₁): 2,7 l. Ocenjena mediana končne razpolovne dobe izločanja rituksimaba je bila 22 dni (od 6,1 do 52 dni). K variabilnosti Cl₂ rituksimaba pri 161 bolnikih, ki so v štirih tednih enkrat na teden dobili 375 mg/m² rituksimaba z intravensko infuzijo, je prispevalo začetno število CD19 pozitivnih celic in velikost izmerljivih tumorskih lezij. Bolniki z večjim številom CD19 pozitivnih celic ali večjimi tumorskimi lezijami so imeli večji Cl₂, vseeno pa je prejšnja variabilnost Cl₂ med posamezniki ostala tudi po prilagoditvi števila CD19 pozitivnih celic in velikosti tumorskih lezij. V₁ se je razlikoval glede na telesno površino in zdravljenje s CHOP. Razlike v V₁ glede na telesno površino (1,53 do 2,32 m²) so bile 27,1 %, glede na zdravljenje s CHOP pa 19,0 %, kar je relativno malo. Starost, spol in stanje zmogljivosti po SZO niso vplivali na farmakokinetiko rituksimaba. Te analize kažejo, da prilagoditev odmerka rituksimaba s katerokoli od testiranih spremenljivk verjetno ne bo pomembno zmanjšala njegove farmakokinetične variabilnosti.

Povprečna C_{max} po četrti infuziji pri 203 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki se z rituksimabom prej še niso zdravili in so prejeli po 375 mg/m² rituksimaba z intravensko infuzijo v štirih odmerkih enkrat na teden, je bila 486 µg/ml (od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituksimab je bilo mogoče zaznati v serumu bolnikov 3 do 6 mesecev po zaključku zadnjega zdravljenja.

Pri 37 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli 375 mg/m² rituksimaba z intravensko infuzijo v osmih odmerkih enkrat na teden, se je povprečna C_{max} povečala z vsako naslednjo infuzijo, tako da se je iz povprečne vrednosti 243 µg/ml (od 16 do 582 µg/ml) po prvi infuziji povečala na 550 µg/ml (171 do 1.177 µg/ml) po osmi infuziji.

Farmakokinetični profil rituksimaba, dajanega v 6 infuzijah po 375 mg/m² v kombinaciji s šestimi cikli kemoterapije CHOP, je bil podoben kot pri dajanju samega rituksimaba.

Kronična limfocitna levkemija

Rituksimab so bolnikom s KLL dajali v obliki intravenske infuzije v odmerku 375 mg/m² telesne površine v prvem ciklu zdravljenja, odmerek pa se je v naslednjih 5 ciklih zdravljenja povečal na 500 mg/m² telesne površine (v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom). Povprečna C_{max} (n = 15) je bila 408 µg/ml (od 97 do 764 µg/ml) po peti infuziji 500 mg/m², povprečni končni razpolovni čas pa je bil 32 dni (od 14 do 62 dni).

Revmatoidni artritis

Po dveh intravenskih infuzijah rituksimaba v odmerku 1.000 mg v razmiku dveh tednov je bil povprečni končni razpolovni čas 20,8 dni (razpon 8,58 do 35,9 dni), povprečni sistemski očistek je bil 0,23 l/dan (razpon 0,091 do 0,67 l/dan), povprečen volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja pa 4,6 l (razpon 1,7 do 7,51 l). Populacijska farmakokinetična analiza istih podatkov je dala podobne povprečne vrednosti za sistemski očistek in razpolovni čas, 0,26 l/dan in 20,4 dni.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sta bila telesna površina in spol najbolj pomembni so-spremenljivki za razlago variabilnosti v farmakokinetičnih parametrih med posamezniki. Po prilagoditvi za telesno površino so imeli moški večji volumen distribucije in večji očistek kot ženske. S spolom povezane razlike v farmakokinetiki ne štujemo za klinično pomembne in prilagajanje odmerkov ni potrebno. Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro ni na voljo.

Farmakokinetiko rituksimaba so ocenili po dveh 500 mg in 1.000 mg intravenskih odmerkih ob dnevih 1 in 15 v štirih preskušanjih. V vseh preskušanjih je bila farmakokinetika rituksimaba sorazmerna odmerku v omejenem območju odmerkov, ki so ga preučevali. Povprečna serumska C_{max} rituksimaba po prvi infuziji je bila 157 do 171 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 298 do 341 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Po drugi infuziji je bila povprečna C_{max} 183 do 198 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 355 do 404 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Povprečni končni razpolovni čas izločanja je bil 15 do 16 dni za 2 x 500 mg odmerek ter 17 do 21 dni za 2 x 1.000 mg odmerek. Povprečna C_{max} je bila za 16 do 19 % večja po drugi infuziji v primerjavi s prvo infuzijo pri obeh odmerkih.

Farmakokinetiko rituksimaba so ocenili po dveh 500 mg in 1.000 mg intravenskih odmerkih pri ponovnem zdravljenju v drugem ciklu. Povprečna serumska C_{max} rituksimaba po prvi infuziji je bila 170 do 175 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 317 do 370 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Po drugi infuziji je bila C_{max} 207 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 377 do 386 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Povprečni končni razpolovni čas izločanja po drugi infuziji, po drugem ciklu zdravljenja, je bil 19 dni za 2 x 500 mg odmerek ter 21 do 22 dni za 2 x 1.000 mg odmerek. Farmakokinetični parametri za rituksimab so bili med dvema cikloma zdravljenja primerljivi.

Farmakokinetični parametri pri bolnikih, ki niso zadovoljivo odgovorili na zdravljenje z zaviralci TNF, po enakem odmerjanju (2 x 1.000 mg, intravensko, v razmiku 2 tednov) so bili podobni s povprečno maksimalno koncentracijo v serumu 369 µg/ml in povprečnim končnim razpolovnim časom 19,2 dneva.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 97 bolnikov z granulomatozo s poliangiitisom in z mikroskopskim poliangiitisom, ki so štiri tedne prejeli 375 mg/m² rituksimaba enkrat na teden, je ocenjeni mediani končni razpolovni čas izločanja 23 dni (razpon: od 9 do 49 dni).

Povprečni očistek rituksimaba je bil 0,313 l/dan (razpon: od 0,116 do 0,726 l/dan, volumen porazdelitve pa 4,50 l (razpon: od 2,25 do 7,39 l). Farmakokinetični parametri rituksimaba so bili pri teh bolnikih podobni kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rituksimab se je izkazal kot visokospecifičen za antigen CD20 na celicah B. Študije toksičnosti pri opicah *Cynomologus* niso pokazale drugih učinkov od pričakovanega farmakološkega upada števila celic B v periferni krvi in limfnem tkivu.

Študije razvojne toksičnosti so izvajali na opicah *Cynomologus* z odmerki do 100 mg/kg (dajanje zdravila od 20. do 50. gestacijskega dne) in niso pokazale znakov toksičnosti za plod zaradi rituksimaba. Opazili pa so od odmerka odvisen farmakološki upad števila celic B v limfatičnih organih ploda, ki je trajal tudi postnatalno, spremljalo ga je tudi znižanje IgG pri prizadetih mladičih. Število celic B se je pri teh živalih vrnilo na normalno raven v 6 mesecih po rojstvu in ni ogrožalo reakcije na imunizacijo.

Standardni testi za raziskovanje mutagenosti niso bili izvedeni, kajti tovrstni testi za to molekulo niso relevantni. Dolgoročnih študij na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala rituksimaba niso izvedli.

Specifičnih študij za ugotavljanje učinkov rituksimaba na plodnost niso izvedli. V študijah splošne toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* niso opazili škodljivih učinkov na reproduktivne organe samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
trinatrijev citrat dihidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med rituksimabom in večimi iz polivinilklorida ali polietilena ali infuzijskimi seti niso ugotovili inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabe

Neodprta viala
3 leta

Každodnevno zdravilo

Prilavljena infuzijska raztopina rituksimaba je fizikalno in kemijsko stabilna 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C in nato še 12 ur pri sobni temperaturi (pri temperaturi do 30 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno infuzijsko raztopino uporabiti takoj. Če je ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in vlidiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred

svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorne vialje iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom, ki vsebujejo 100 mg rituksimaba v 10 ml. V škatli sta 2 viali.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Rituzena je bistra brezbarvna tekočina v sterilnih vialah za enkratno uporabo, apirogena in brez konzervansov.

Aseptično odvzamemo potrebno količino zdravila Rituzena in jo razredčimo, da dobimo izračunano koncentracijo od 1 do 4 mg/ml rituksimaba v infuzijski vrečki, ki vsebuje sterilno apirogeno 0,9-% raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5-% raztopino D-glukoze v vodi. Za mešanje raztopine vrečko rahlo obrnemo, tako da preprečimo penjenje. Treba je paziti, da zagotovimo sterilnost pripravljene raztopine. Ker zdravilo ne vsebuje protimikrobnih ali bakteriostatičnih zaščitnih sredstev, je treba upoštevati aseptično tehniko. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno podrobno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1206/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 13. julij 2017
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rituzena 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg rituksimaba.

En ml koncentrata vsebuje 10 mg rituksimaba.

Rituksimab je z genskim inženirstvom pridobljeno himerno mišje/humano monoklonsko protitelo. Je glikozilirani imunoglobulin s humanim IgG1 konstantnim delom in mišjo lahko in težko verigo v variabilnem delu. Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarij kitajskega hrčka) in očiščeno z afinitetno kromatografijo ter ionsko izmenjavo, vključno s specifičnimi postopki inaktivacije in odstranjevanja virusov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rituzena je pri odraslih indicirano za naslednje indikacije:

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Zdravilo Rituzena je indicirano za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov v kombinaciji s kemoterapijo.

Zdravilo Rituzena je indicirano za samostojno zdravljenje bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo ali se je pri njih bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila.

Zdravilo Rituzena je indicirano za zdravljenje bolnikov s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim B ne-Hodgkinovim limfomom v kombinaciji s kemoterapijo CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon).

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

Zdravilo Rituzena je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Na voljo so le omejeni podatki glede učinkovitosti in varnosti pri

bolnikov, ki so se predhodno zdravili z monoklonskimi protitelesi, vključno z zdravilom Rituzena, ali pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje z zdravilom Rituzena in kemoterapijo niso odzvali.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Zdravilo Rituzena je v kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za indukcijo remisije pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (GPA, Wegenerjevo granulomatozo) in z mikroskopskim poliangiitisom (MPA).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Rituzena je treba dajati pod nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo (glejte poglavje 4.4).

Pred uporabo zdravila Rituzena mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega antipiretik in antihistaminik, npr. paracetamol in difenhidramin.

Če zdravilo Rituzena za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma in kronične limfocitne levkemije ni uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje glukokortikoid, je treba razmisliti o premedikaciji z glukokortikoidi.

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom (Wegenerjevo granulomatozo) ali mikroskopskim poliangiitisom je pred prvo infuzijo zdravila Rituzena priporočljiva intravenska uporaba metilprednizolona, ki se ga daje od 1 do 3 dni v odmerku 1.000 mg na dan (zadnji odmerek metilprednizolona je lahko uporabljen na dan prve infuzije zdravila Rituzena). Temu mora slediti 1 mg/kg/dan prednizolona peroralno (odmerek ne sme preseči 80 mg/dan in ga je treba zmanjšati, kolikor hitro je mogoče glede na klinične potrebe) med zdravljenjem z zdravilom Rituzena in po njem.

Odmerjanje

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Priporočeni odmerek zdravila Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo za induksijsko zdravljenje bolnikov s folikularnimi limfomi, ki se predhodno še niso zdravili ali se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se jim je bolezen ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine na cikel do 8 ciklov.

Zdravilo Rituzena je treba dajati prvi dan vsakega cikla kemoterapije po uporabi glukokortikoidne sestavine kemoterapije, če jo shema vsebuje.

Samostojno zdravljenje

Bolniki, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila. Priporočeni odmerek zdravila Rituzena za samostojno induksijsko zdravljenje odraslih bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo ali se je pri njih bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine v obliki intravenske infuzije enkrat na teden 4 tedne.

Priporočeni odmerek zdravila Rituzena za ponovno samostojno zdravljenje bolnikov s folikularnim limfomom, ki so se odzvali na prejšnje samostojno zdravljenje z zdravilom Rituzena po tem, ko se na predhodno zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine v obliki intravenske infuzije enkrat na teden 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom

Zdravilo Rituzena je treba uporabljati v kombinaciji s kemoterapijo CHOP. Priporočeni odmerki 375 mg/m² telesne površine damo prvi dan vsakega cikla kemoterapije po intravenski infuziji glukokortikoidne sestavine CHOP. Skupaj: 8 ciklov. Varnosti in učinkovitosti zdravila Rituzena v kombinaciji z drugimi kemoterapijami pri difuznem velikoceličnem B ne-Hodgkinovem limfomu niso ugotavljali.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerka zdravila Rituzena ni priporočljivo zmanjšati. Če zdravilo Rituzena uporabimo v kombinaciji s kemoterapijo, je treba uporabiti standardno zmanjšanje odmerkov citostatikov.

Kronična limfocitna levkemija

Za zmanjšanje tveganja za sindrom lize tumorja je za bolnike s KLL priporočljiva profilaksa s primerno hidracijo in dajanjem urikostatika, ki ga začnemo dajati 48 ur pred pričetkom zdravljenja. Bolnikom s KLL, katerih število limfocitov je > 25 x 10⁹/l, je za zmanjšanje pogostosti in resnosti akutnih reakcij, povezanih z infuzijo, in/ali sindroma sproščanja citokinov priporočljivo intravensko dati 100 mg prednizona/prednizolona malo pred infuzijo zdravila Rituzena.

Priporočeni odmerki zdravila Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila, je 375 mg/m² telesne površine, ki ga damo na dan 0 prvega cikla zdravljenja, v naslednjih ciklih zdravljenja pa dajemo 1. dan 500 mg/m² telesne površine, skupaj 6 ciklov. Kemoterapijo dajemo po infuziji zdravila Rituzena.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Bolniku je treba ob vsaki infuziji zdravila Rituzena dati opozorilno kartico za bolnike.

Priporočeno odmerjanje zdravila Rituzena za indukcijo remisije pri zdravljenju granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskega poliangiitisa je 375 mg/m² telesne površine v intravenski infuziji 1-krat na teden 4 tedne (skupaj štiri infuzije).

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom je med zdravljenjem z zdravilom Rituzena in po njem priporočljiva profilaksa proti pljučnici, ki jo povzroča *Pneumocystis jiroveci*, kot je ustrezno.

Posebne skupine

Starejši

Starejšim bolnikom (> 65 let) odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rituzena pri otrocih do 18 leta starosti nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Pripravljeno raztopino zdravila Rituzena dajemo kot intravensko infuzijo skozi poseben kanal. Pripravljene infuzijske raztopine ne smemo dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.

Bolnike moramo zaradi možnosti pojava sindroma sproščanja citokinov (glejte poglavje 4.4) natančno opazovati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo hude reakcije, zlasti huda dispneja, bronhospazem ali hipoksija, moramo infuzijo takoj prekiniti. Pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom v takem primeru preverimo – vključno z laboratorijskimi testi – možnost pojava sindroma razpada tumorja in pljučno

infiltracijo z rentgenskim pregledom prsnega koša. Pri vseh bolnikih z infuzijo nadaljujemo šele po prenehanju vseh simptomov, vzpostavitvi normalnih laboratorijskih vrednosti in rentgenskih izvidov prsnega koša. Hitrost infuzije naj na začetku ne bo večja od polovice predhodne. Če ponovno pride do enakih hudih neželenih reakcij, razmislimo o ukinitvi zdravljenja.

Blage ali zmerne reakcije, povezane z infuzijo (poglavje 4.8), lahko običajno zmanjšamo z manjšim infuzijskim pretokom. Po izboljšanju simptomov infuzijski pretok ponovno povečamo.

Prva infuzija

Priporočena začetna hitrost infundiranja je 50 mg/h; po prvih 30 minutah jo lahko vsakih 30 minut povečujemo po 50 mg/h, dokler ne dosežemo največje hitrosti infundiranja 400 mg/h.

Nadaljnje infuzije

Vse indikacije

Nadaljnje odmerke zdravila Rituzena lahko dajemo z začetno hitrostjo 100 mg/h, ki jo lahko vsakih 30 minut povečujemo po 100 mg/h, dokler ne dosežemo največje hitrosti infundiranja 400 mg/h.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije za uporabo pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali mišje beljakovine ali na katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so hudo imunsko oslabei.

Kontraindikacije za uporabo pri revmatoidnem artritisu, granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopskem poliangiitisu

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali mišje beljakovine ali na katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so hudo imunsko oslabei.

Hudo srčno popuščanje (IV. razred po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce NYHA) ali huda, neobvladljiva bolezen srca (glejte poglavje 4.4 glede drugih srčno-žilnih bolezni).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti (navesti) v bolnikovo kartoteko.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Vsem bolnikom, ki se z rituksimabom zdravijo za revmatoidni artritis, granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis, je treba ob vsaki infuziji dati opozorilno kartico za bolnike. Opozorilna kartica vsebuje za bolnika pomembne podatke o varnosti glede možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno s PML.

Pri uporabi rituksimaba so poročali o zelo redkih smrtnih primerih PML. Pri bolnikih je treba redno spremljati pojave novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. Ob sumu na PML je treba zdravljenje prekiniti, dokler PML ni izključena. Zdravnik mora oceniti bolnika, da bi ugotovil, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so lahko povezani s PML. Glede na klinično stanje pride v poštev posvet z nevrologom.

V primeru dvoma je smiselno nadaljnje ovrednotenje, vključno z magnetnoresonančno preiskavo (MR), po možnosti s kontrastom, določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini in ponovno nevrološko oceno.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo (npr. kognitivne, nevrološke ali psihiatrične). Bolnikom je treba naročiti, naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerja ali skrbnike, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Če se pri bolniku razvije PML, je treba uporabo rituksimaba dokončno ukiniti.

Po okrevanju imunskega sistema pri imunsko oslabljenih bolnikih s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšanje izida. Ni znano, ali lahko zgodnje odkritje PML in ukinitve zdravljenja z rituksimabom doseže podobno stabilizacijo ali izboljšanje izida.

Ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija

Reakcije, povezane z infuzijo

Rituksimab lahko spremljajo reakcije, povezane z infuzijo, ki morda nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Sindrom sproščanja citokinov je lahko klinično nerazločljiv od akutnih preobčutljivostnih reakcij.

Ta skupina reakcij, ki vključuje sindrom sproščanja citokinov, sindrom razpada tumorja in anafilaktične ter preobčutljivostne reakcije, je opisana spodaj.

Hude, z infuzijo povezane reakcije s smrtnim izidom, so bile opisane med obdobjem trženja z intravensko obliko rituksimaba; pojavile so se od 30 minut do 2 uri po začetku prve intravenske infuzije rituksimaba. Značilni zanje so bili pljučni dogodki in v nekaterih primerih hiter razpad tumorja z značilnostmi sindroma razpada tumorja, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, hipotenzije, urtikarije, angioedema in drugih simptomov (glejte poglavje 4.8).

Za hud sindrom sproščanja citokinov je značilna huda dispneja, ki jo pogosto spremljata bronhospazem in hipoksija, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, urtikarije in angioedema. Ta sindrom ima lahko nekatere značilnosti sindroma razpada tumorja, npr. hiperurikemijo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperfosfatemijo, akutno ledvično odpoved, zvišano laktat-dehidrogenazo (LDH), ter ga lahko spremlja akutna odpoved dihal in smrt. Akutno odpoved dihal lahko spremljajo spremembe, kot je infiltracija pljučnega intersticija ali pljučni edem, vidne na rentgenogramu prsnih organov. Sindrom se pogosto pokaže v eni do dveh urah po začetku prve infuzije. Bolniki z anamnezo pljučne insuficience ali tisti s pljučno tumorsko infiltracijo imajo lahko večje tveganje za slab izid in jih je treba zdraviti posebno pozljivo. Bolnikom, pri katerih se pojavi hud sindrom sproščanja citokinov, je treba infundiranje nemudoma prekiniti (glejte poglavje 4.2) in dobiti morajo agresivno simptomatsko zdravljenje. Ker lahko uvodnemu izboljšanju kliničnih simptomov sledi poslabšanje, je treba takšne bolnike skrbno spremljati, dokler sindrom razpada tumorja in pljučna infiltracija ne mineta oziroma dokler nista izključena. Nadaljnje zdravljenje bolnikov je po popolnem izginotju znakov in simptomov redko povzročilo ponoven hud sindrom sproščanja citokinov.

Bolnike z veliko tumorsko maso ali velikim številom ($\geq 25 \times 10^9/l$) krožečih malignih celic, kot so bolniki s KLL, pri katerih obstaja večje tveganje izjemno hudega sindroma sproščanja citokinov, zdravimo le izjemno pazljivo. Te bolnike moramo v celotnem teku prve infuzije natančno opazovati. Že za prvo infuzijo pri teh bolnikih razmislimo o zmanjšanju pretoka ali delitvi odmerka na dva dneva v

prvem ciklu in, če je število limfocitov še vedno večje od $25 \times 10^9/l$, tudi v vseh nadaljnjih ciklih.

Z infuzijo povezane neželene reakcije vseh vrst so opazili pri 77 % bolnikov, ki so se zdravili z rituksimabom (vključno s sindromom sproščanja citokinov, ki sta ga spremljala hipotenzija in bronhospazem pri 10 % bolnikov), glejte poglavje 4.8. Ti simptomi običajno izginejo po prekinitvi infuzije rituksimaba in uporabi antipiretika, antihistaminika in v nekaterih primerih kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja ter po potrebi glukokortikoidov. V zvezi s hudimi neželenimi učinki glejte zgornji opis sindroma sproščanja citokinov.

Po intravenskem dajanju beljakovin so opisane anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije. V primerjavi s sindromom sproščanja citokinov se prave preobčutljivostne reakcije praviloma pojavijo že v nekaj minutah po začetku infundiranja. Zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti nemudoma na voljo, če bi se med dajanjem rituksimaba pojavile alergijske reakcije. Klinična manifestacija anafilakse je lahko podobna manifestaciji sindroma sproščanja citokinov (opisano zgoraj). O preobčutljivostnih reakcijah so poročali redkeje kot o reakcijah zaradi sproščanja citokinov.

Dodatne reakcije, o katerih so poročali v nekaterih primerih, so miokardni infarkt, atrijska fibrilacija, pljučni edem in akutna reverzibilna trombocitopenija.

Ker se med aplikacijo rituksimaba lahko pojavi hipotenzija, je treba prenehati o tem, da bi 12 ur pred infuzijo rituksimaba bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z rituksimabom, so se pojavili angina pectoris, motnje srčnega ritma (npr. atrijska undulacija in fibrilacija), srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Zato je treba bolnike z anamnezo srčne bolezni in/ali kardiotskične kemoterapije skrbno nadzorovati.

Hematološka toksičnost

Čprav rituksimab pri samostojnem zdravljenju ne deluje mielosupresivno, je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 75 \times 10^9/l$. Kliničnih izkušenj v tej populaciji je namreč malo. Rituksimab so uporabili pri 21 bolnikih po avtologni transplantaciji kostnega mozga in pri drugih rizičnih skupinah, pri katerih je pričakovano zmanjšano delovanje kostnega mozga, ne da bi se pojavila mielotoksičnost.

Med zdravljenjem z rituksimabom je treba redno kontrolirati celotno krvno sliko, vključno s številom nevtrofilcev in trombocitov.

Okužbe

Med zdravljenjem z rituksimabom se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi (glejte poglavje 4.8). Rituksimab se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepsa ali oportunističnimi okužbami, glejte poglavje 4.3).

Pri odločitvi za uporabo rituksimaba morajo biti zdravniki previdni pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali s sočasnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko bolniki dodatno izpostavljeni k resnim okužbam (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so prejeli rituksimab, so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B, vključno s fulminantnim hepatitisom s smrtnim izidom. Večina teh bolnikov je hkrati prejela tudi citotoksično kemoterapijo. Omejeni podatki iz ene študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, kažejo, da lahko zdravljenje z rituksimabom poslabša tudi izid primarnih okužb z virusom hepatitisa B. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z rituksimabom narediti presejalni test na virus hepatitisa B. To vključuje najmanj določanje statusa HBsAg in HBcAb, ki ju lahko dopolnimo z ostalimi primernimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno boleznijo, ki jo povzroči virus hepatitisa B, se ne smejo zdraviti z rituksimabom. Bolniki s pozitivno serologijo na hepatitis B (HBsAg ali HBcAb) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrna obolenja. Te bolnike je treba za preprečitev

reaktivacije virusa hepatitisa B spremljati in obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi standardi.

V obdobju trženja so bili med uporabo rituksimaba pri zdravljenju NHL in KLL opisani zelo redki primeri progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) (glejte poglavje 4.8). Večina bolnikov je prejela rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic.

Cepjenja

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z rituksimabom pri bolnikih z NHL in KLL niso proučevali in cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo. Bolniki, ki prejema zdravilo rituksimab, lahko dobijo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V nerandomizirani študiji so imeli bolniki, ki so prejeli samostojno zdravljenje z rituksimabom ob ponovitvi nizkomalignega NHL, v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki niso prejele zdravila, nižji delež odgovora na cepljenje s cepivom proti tetanusu (*recall antigen*) (16 % v primerjavi z 81 %) in neoantigenom KLH (*Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4 % v primerjavi s 76 %, ko so določevali >2-kratno povečanje v titru protiteles). Zaradi podobnosti med boleznima sklepamo, da bi bili rezultati za bolnike s KLL podobni, a tega niso preučili v kliničnem preskušanju.

Povprečni predterapevtski titri protiteles proti naboru antigenov (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumps, rdečke, norice) so se ohranili najmanj 6 mesecev po zdravljenju z rituksimabom.

Kožne reakcije

Opisane so bile hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z rituksimabom, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Revmatoidni artritis, granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Bolniki z revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli metotreksata

Uporaba rituksimaba pri bolnikih, ki še niso prejeli metotreksata, ni priporočljiva, ker ni bilo dokazano ugodno razmerje med koristjo in tveganji.

Reakcije, povezane z infuzijo

Rituksimab lahko povzroči reakcije, povezane z infuzijo, ki nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Pred vsako infuzijo rituksimaba je treba dati premedikacijo, ki vključuje analgetike/antipiretike in antihistaminike. Pri revmatoidnem artritisu je treba bolniku pred vsako infuzijo rituksimaba dati tudi premedikacijo z glukokortikoidi, da bi zmanjšali pogostnost in resnost reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V obdobju trženja so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom poročali o resnih, z infuzijo povezanih reakcijah, ki so se končale s smrtjo. Pri revmatoidnem artritisu je bila večina z infuzijo povezanih dogodkov, pri katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, po resnosti blagih do zmernih. Najpogostejši simptomi so bile alergijske reakcije, kot so glavobol, pruritus, draženje žrela, pordevanje, kožni izpuščaj, urtikarija, hipertenzija in pireksija. Na splošno je bil delež bolnikov, pri katerih se je pojavila katerakoli z infuzijo povezana reakcija, višji po prvi infuziji kot po drugi infuziji kateregakoli cikla zdravljenja. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi cikli zdravljenja zmanjšala (glejte poglavje 4.8). Reakcije, o katerih so poročali, so bile običajno reverzibilne z zmanjšanjem hitrosti ali prekinitvijo infuzije rituksimaba in dajanjem antipiretika, antihistaminika in občasno kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja, in glukokortikoidov, če je bilo to potrebno. Bolnike, ki imajo težave s srcem, in tiste, pri katerih so v preteklosti opazili kardio-pulmonalne neželene učinke, je treba pozorno spremljati. Glede na resnost z infuzijo povezanih reakcij in potrebne ukrepe, je treba rituksimab ukiniti ali ga začasno prekiniti. Ko se simptomi popolnoma izboljšajo, lahko pri večini primerov infuzijo nadaljujemo s polovično hitrostjo infundiranja (npr. s 100 mg/h na 50 mg/h).

Zdravila za zdravljenje reakcij preobčutljivosti, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo, če bi se med dajanjem rituksimaba pojavile alergijske reakcije.

Podatkov o varnosti zdravila rituksimab pri bolnikih z zmernim srčnim popuščanjem (III. razred NYHA) ali hudo, neobvladljivo boleznijo srca ni. Pri bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, so opazili simptomatiko že obstoječe ishemične bolezni srca, kot je angina pectoris, ter tudi atrijsko fibrilacijo in undulacijo. Pred zdravljenjem z rituksimabom moramo pri bolnikih, z znanimi boleznimi srca in tistih, pri katerih so v preteklosti opazili kardio-pulmonalne neželene učinke, razmisliti o možnih kardiovaskularnih zapletih, ki lahko nastanejo kot posledica reakcij, povezanih z infuzijo, bolnike pa med dajanjem zdravila skrbno nadzorovati. Ker se med infuzijo rituksimaba lahko pojavi hipotenzija, je treba premisliti o tem, da bi 12 ur pred infuzijo rituksimaba bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

V kliničnih preskušanjih so bile z infuzijo povezane reakcije pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom podobne kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.8).

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z rituksimabom, so se pojavili angina pectoris, srčne aritmije, kot sta atrijska undulacija in fibrilacija, srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Bolnike z anamnezo bolezni srca je zato treba natančno opazovati (glejte Reakcije, povezane z infuzijo, zgoraj).

Okužbe

Glede na mehanizem delovanja rituksimaba in dejstvo, da imajo celice B pomembno vlogo pri vzdrževanju normalnega imunskega odziva, imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z rituksimabom, povečano tveganje za okužbe (glejte poglavje 5.1). Med zdravljenjem z rituksimabom se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi (glejte poglavje 4.8). Rituksimaba se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepso ali oportunističnimi okužbami, glejte poglavje 4.3) ali hudo imunokompromitiranim bolnikom (npr. pri zelo nizkih vrednostih CD4 ali CD8). Pri odločanju za uporabo rituksimaba je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali s sočasnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko bolniki dodatno nagnjeni k pojavu resnih okužb, npr. s hipogamaglobulinemijo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z rituksimabom je priporočljivo določiti koncentracije imunoglobulinov.

Bolnike, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi okužbe po zdravljenju z rituksimabom, je treba nemudoma pregledati in primerno zdraviti. Pred dajanjem nadaljnjega cikla rituksimaba je treba bolnike ponovno oceniti glede možnega tveganja za okužbe.

Pri uporabi rituksimaba za zdravljenje revmatoidnega artritisa in avtoimunskih bolezni, ki vključujejo sistemski eritematozni lupus (SLE) in vaskulitis, so poročali o zelo redkih primerih smrtne progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Okužbe s hepatitisom B

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom, ki so prejeli rituksimab, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B, vključno s smrtnim izidom.

Prisestih bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z rituksimabom narediti presejalni test na virus hepatitisa B (HBV). To vključuje najmanj določanje statusa HBsAg in HBcAb, ki ju lahko dopolnimo z ostalimi primernimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno boleznijo, povzročeno z virusom hepatitisa B, se ne smejo zdraviti z rituksimabom. Bolniki s pozitivno serologijo na hepatitis B (HBsAg ali HBcAb) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za obolenja jeter. Te bolnike je treba za preprečitev reaktivacije virusa hepatitisa B spremljati in obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi standardi.

Pozna nevtropenija

Število nevtrofilcev v krvi je treba določiti pred vsakim ciklom rituksimaba in redno do 6 mesecev po končanem zdravljenju ter pri znakih ali simptomih okužbe (glejte poglavje 4.8).

Kožne reakcije

Poročali so o hudih kožnih reakcijah, kot sta toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom; nekatere so se končale s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z rituksimabom, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Cepljenje

Zdravniki morajo pred zdravljenjem z rituksimabom pregledati status cepljenja bolnikov in upoštevati veljavne smernice za cepljenje. Cepljenje naj bo zaključeno najmanj 4 tedne pred prvo aplikacijo rituksimaba.

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z rituksimabom niso proučevali. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi zato ni priporočljivo med zdravljenjem z rituksimabom ali medtem, ko je število perifernih celic B zmanjšano.

Bolniki, ki se zdravijo z rituksimabom, lahko prejmejo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V randomizirani študiji so imeli bolniki z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravili z rituksimabom in metotreksatom, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali samo metotreksat, podoben delež odgovorov na cepivo proti tetanusu (recall antigen) (39 % v primerjavi z 42 %), nižji delež odgovorov na polisaharidno cepivo proti pnevmokoku (43 % v primerjavi z 82 % na vsaj 2 cepiva) in neoantigen KLH (47 % v primerjavi s 93 %). Bolniki so dobili cepivo 6 mesecev po rituksimabu. Če je potrebno cepljenje z mrtvimi cepivi med zdravljenjem z rituksimabom, mora biti zaključeno najmanj 4 tedne pred začetkom naslednjega cikla rituksimaba.

Pri ponovnem enoletnem zdravljenju z rituksimabom pri revmatoidnem artritisu so bili deleži bolnikov s pozitivnim titrom protiteles proti *S. pneumoniae*, influenci, mumpsu, rdečkah, noricah in tetanusnem toksoidu na splošno podobni kot izhodiščni.

Sočasna/zaporedna uporaba drugih DMARD pri revmatoidnem artritisu

Sočasna uporaba rituksimaba in zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni, razen omenjenih v indikaciji in odmerjanju za revmatoidni artritis, ni priporočljiva.

Iz kliničnih preskušanj ni zadostnih podatkov za popolno oceno varnosti uporabe drugih DMARD (vključno z zaviralci TNF in drugimi biološkimi zdravili), ki sledijo zdravljenju z rituksimabom (glejte poglavje 4.5). Podatki, ki so na voljo, nakazujejo, da je pojavnost klinično pomembnih okužb nespremenjena, ko ta zdravila uporabimo pri bolnikih, ki so jih prej zdravili z rituksimabom, vendar jih moramo skrbno opazovati glede znakov okužbe, če po zdravljenju z rituksimabom prejmejo biološka zdravila in/ali DMARD.

Maligne bolezni

Imunomodulatorna zdravila lahko povečajo tveganje za razvoj malignih bolezni. Na osnovi omejenih izkušenj z rituksimabom pri zdravljenju revmatoidnega artritisa (glejte poglavje 4.8) sedanji podatki ne kažejo kakršnegakoli povečanega tveganja za razvoj malignih bolezni. Vendar pa možnega tveganja za razvoj solidnih tumorjev za zdaj ni mogoče izključiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trenutno je le malo podatkov o mogočih medsebojnih učinkih zdravil pri uporabi rituksimaba.

Pri bolnikih s KLL sočasna uporaba rituksimaba ni vplivala na farmakokinetiko fludarabina ali ciklofosfamida. Tudi fludarabin in ciklofosamid nista imela opaznega učinka na farmakokinetiko rituksimaba.

Sočasna uporaba metotreksata pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni vplivala na farmakokinetiko rituksimaba.

Bolniki s prisotnimi humanimi protimišjnimi protitelesi (HAMA) ali humanimi protihimernimi protitelesi

(HACA) imajo lahko alergijske ali preobčutljivostne reakcije, če jih zdravimo z drugimi diagnostičnimi ali terapevtskimi monoklonskimi protitelesi.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom jih je 283 po zdravljenju z rituksimabom prejelo nadaljnje zdravljenje z biološkim DMARD. Delež klinično pomembnih okužb pri teh bolnikih je bil 6,01 na 100 bolnik-let, ko so se zdravili z rituksimabom, v primerjavi s 4,97 na 100 bolnik-let po tem, ko so prejeli nadaljnje zdravljenje z biološkim DMARD.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske

Rituksimab se v telesu bolnikov z zmanjšanim številom celic B zadržuje dolgo. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z rituksimabom in še 12 mesecev po njem uporabljati učinkovita kontracepcijska sredstva.

Nosečnost

Imunoglobulini IgG lahko prehajajo skozi placentalno pregrado.

V kliničnih preskušanjih niso proučevali števila celic B pri novorojenčkih mater, zdravljenih z rituksimabom. Za nosečnice ni zadostnih in dobro nadzorovanih podatkov iz študij. Pri nekaterih dojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo prejemale rituksimab, so poročali o prehodnem zmanjšanju števila celic B in limfocitopeniji. Podobne učinke so opazili v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Zato nosečnice ne smejo prejemati rituksimaba, razen če je pričakovana korist večja od možnega tveganja.

Dojenje

Ni znano, ali se rituksimab izloča v materino mleko. A zaradi dejstva, da se materini IgG izločajo v materino mleko, in da so rituksimab našli v mleku doječih opic, ženske med zdravljenjem z rituksimabom in 12 mesecev po njem ne smejo dojiti.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov rituksimaba na reproduktivne organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu rituksimaba na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso izvedli, čeprav opisano farmakološko delovanje in neželeni učinki kažejo, da vpliva na to ni ali je le zanemarljiv.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila (ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija)

Celotni varnostni profil rituksimaba pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji (KLL) temelji na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in iz nadzora med obdobjem trženja. Ti bolniki so prejemali rituksimab kot samostojno zdravljenje (kot indukcijsko zdravljenje ali vzdrževalno zdravljenje po indukcijskem zdravljenju) ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Najpogostejše opaženi neželeni učinek pri prejemnikih rituksimaba so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pri večini bolnikov pojavile med prvo infuzijo. Incidenca simptomov, povezanih z infuzijo, se z nadaljnjimi infuzijami bistveno zmanjšuje in je po osmih odmerkih rituksimaba manjša kot 1 %.

Okužbe (predvsem bakterijske in virusne) so v kliničnih preskušanjih opazili pri 30–55 % bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom in pri 30–50 % bolnikov s KLL.

Najpogostejše zabeleženi ali opaženi resni neželeni učinki so bili:

- z infuzijo povezane reakcije (vključno s sindromom sproščanja citokinov, sindromom razpada tumorja), glejte poglavje 4.4;
- okužbe, glejte poglavje 4.4;
- kardiovaskularni dogodki, glejte poglavje 4.4.

Med drugimi resnimi neželenimi učinki so poročali tudi o reaktivaciji virusa hepatitisa B in o PML (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti neželenih učinkov, zabeleženih med samostojnim zdravljenjem z rituksimabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, so povzete v preglednici 1. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni v ni znano.

Preglednica 1. Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušanjimi ali med nadzorom v obdobju trženja pri bolnikih z NHL in KLL, ki so se zdravili z rituksimabom kot samostojnim/vzdrževalnim zdravljenjem ali v kombinaciji s kemoterapijo

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske okužbe, virusne okužbe, +bronhitis	sepsa, +pljučnica, +febrilna okužba, +herpes zoster, +okužbe dihal, glivične okužbe, okužbe neznane etiologije, +akutni bronhitis, +sinuzitis, hepatitis B ¹		resna virusna okužba ² , pnevmocistoza (Pneumocystis jirovecii)	PML	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, +febrilna nevtropenija, +trombocitopenija	anemija, +trombocitopenija, +granulocitopenija	motnje koagulacije, aplastična anemija, hemolitična anemija, limfadenopatija		prehodno zvečanje koncentracije IgM v serumu ³	pozna nevtropenija ³
Bolezni imunskega sistema	z infuzijo povezane reakcije ⁴ , angioedem	preobčutljivost		anafilaksija	sindrom lize tumorja, sindrom sproščanja citokinov ⁴ , serumska bolezen	z infuzijo povezana akutna reverzibilna trombocitopenija ⁴
Prebavne in prehladske motnje		hiperglikemija, zmanjšanje telesne mase, periferni edem, edem obraza, zvišanje LDH, hipokalcemija				
Psihiatrične motnje			potrtost, živčnost			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Bolezni živčevja		parestezije, hipestezija, agitiranost, nespečnost, vazodilatacija, omotica, anksioznost	sprememba okusa		periferna nevropatija, paraliza obraznega živca ⁵	kranialna nevropatija, poslabšanje drugih čutov ⁵
Očesne bolezni		motnje solzenja, konjunktivitis			hudo poslabšanje vida ⁵	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus, bolečine v ušesu				izguba sluha ⁵
Srčne bolezni		*miokardni infarkt ^{4 in 6} , aritmija, *atrijska fibrilacija, tahikardija, *srčna bolezen	*popuščanje levega prekata, *supraventrikularna tahikardija, *ventrikularna tahikardija, *angina pectoris, *ishemija miokarda, bradikardija	hude srčne bolezni ^{4 in 6}	srčno popuščanje ^{4 in 6}	
Žilne bolezni		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kožni), levkocitoklastični vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem ⁴ , bolezen dihal, bolečina v prsnem košu, dispneja, izrazitejši kašelj, rinitis	astma, <i>bronhiolitis obliterans</i> , bolezen pljuč, hipoksija	intersticijska bolezen pljuč ⁷	odpoved dihal ⁴	infiltracija pljuč
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, disfagija, stomatitis, zaprtost, dispneja, neeščnost, draženje žrela	povečanje trebuha		perforacija prebavil ⁷	
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaji, *alopecija	urtikarija, znojenje, nočno znojenje, *bolezen kože			hude bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁷	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		hipertonijska, mialgija, artralgijska, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, bolečina				
Bolezni sečil					ledvična odpoved ⁴	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, mrzlica, astenija, glavobol	tumorska bolečina, zardevanje, splošno slabo počutje, prehladni sindrom, ⁺ utrujenost, ⁺ drgetanje, ⁺ odpoved več organov ⁴	bolečina na mestu infundiranja			
Preiskave	zmanjšane koncentracije IgG					

Pri vsakem izrazu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj (od blage do hude), razen za izraz, označene s "+", kjer so pri določitvi pogostnosti upoštevali le hude neželene učinke (≥ 3 . stopnja po lestvici skupnih neželene toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI common toxicity criteria)). Navedena je samo največja pogostnost, ugotovljena v preskušanjih.

¹ Vključuje reaktivacijo in primarne okužbe; pogostnost temelji na režimu R-FC pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila, ali pri neodzivnih bolnikih.

² Glejte tudi poglavje okužbe spodaj.

³ Glejte tudi poglavje hematološki neželeni učinki spodaj.

⁴ Glejte tudi poglavje reakcije, povezane z infuzijo, spodaj. Redko so poročali o smrtnih primerih.

⁵ Znaki in simptomi kranialne nevropatije. Pojavili so se različno, tudi do nekaj mesecev po končnem zdravljenju z rituksimabom.

⁶ Opaženi v glavnem pri bolnikih z obstoječimi boleznimi srca in/ali kardiotsično kemoterapijo ter pretežno v zvezi z reakcijami, povezanimi z infuzijo.

⁷ Vključuje smrtne primere.

Naslednji izrazi so bili med kliničnimi preskušnji zabeleženi kot neželeni učinki, a so imeli v skupinah, ki so prejemale rituksimab, podobno ali nižjo incidenco kot v kontrolnih skupinah: hematotoksičnost, nevtropenična okužba, okužba sečil, senzorična motnja, preksija.

Opis izbranih neželenih učinkov

O znakih in simptomih, ki bi lahko nakazovali reakcije, povezane z infuzijo, so poročali pri več kot 50 % bolnikov v kliničnih preskušanjih; večina jih so jih opazili med prvo infuzijo, po navadi v prvih dveh urah. Ti simptomi so bili navadno zvišana telesna temperatura, mrzlica in drgetanje. Med drugimi simptomi so bili pordevanje, angioedem, bronhospazem, bruhanje, navzea, urtikarija/izpuščaj, utrujenost, glavobol, draženje žrela, rinitis, slabljenje, bolečina, tahikardija, hipertenzija, hipotenzija, dispneja, dispepsija, astenija in značilnosti sindroma razpada tumorja. Hude reakcije, povezane z infuzijo (npr. bronhospazem, hipotenzija), so se pojavile pri največ 12 % bolnikov. V nekaterih primerih so poročali tudi o miokardnem infarktu, atrijski fibrilaciji, pljučnem edemu in akutni reverzibilni trombocitopeniji. Poslabšanje obstoječih bolezenskih stanj srca, kot je angina pectoris ali kongestivno srčno popuščanje, ali hude srčne bolezni (srčno popuščanje, miokardni infarkt, atrijska fibrilacija), pljučni edem, odpoved več organov, sindrom razpada tumorja, sindrom sproščanja citokinov, ledvična odpoved in odpoved dihal, so se pri bolnikih pojavili z nižjo ali neznano pogostnostjo. Incidenca simptomov in znakov, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi infuzijami precej zmanjšala in je bila do osmega cikla zdravljenja z rituksimabom < 1 %.

Okužbe

Rituksimab je pri 70 do 80 % bolnikov povzročil zmanjšanje števila celic B, z zmanjšanjem koncentracije imunoglobulinov v serumu pa je bilo povezano le malo primerov.

V randomiziranih študijah so pri bolnikih, ki so prejemali rituksimab, opazili večjo incidenco lokaliziranih okužb s kandido in herpesom zostrom. Pri 4 % bolnikov, ki so prejemali rituksimab kot samostojno zdravljenje, so opazili hude okužbe. V primerjavi z opazovano skupino so med največ dveletnim vzdrževalnim zdravljenjem z rituksimabom opazili večjo pogostnost okužb na splošno, vključno z okužbami 3. ali 4. stopnje. Pri okužbah, o katerih so poročali med dveletnim zdravljenjem, kumulativne toksičnosti ni bilo. Poleg tega so med zdravljenjem z rituksimabom opisane druge resne virusne okužbe, bodisi novonastale, ponovitve ali poslabšanja; nekatere so bile smrtne. Večina bolnikov

je prejela rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic. Primeri teh resnih virusnih okužb so okužbe, ki jih povzročajo herpesvirusi (citomegalovirus, virus varicela zoster in virus herpes simpleks), virus JC (progresivna multifokalna levkoencefalopatija) in virus hepatitisa C. O smrtnih primerih PML, do katerih je prišlo po napredovanju bolezni in ponovnem zdravljenju, so poročali tudi v kliničnih preskušanjih. Poročali so o reaktivaciji virusa hepatitisa B, večinoma pri bolnikih, ki so prejeli rituksimab v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo. Pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila incidenca okužbe s hepatitisom B stopnje 3 ali 4 (reaktivacija in primarna okužba) 2 % pri R-FC v primerjavi z 0 % pri FC (fludarabin in ciklofosfamid). Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so se zdravili z rituksimabom, so opazili napredovanje Kaposijevega sarkoma. Ti primeri so se pojavili pri neodobrenih indikacijah, večina bolnikov je bila HIV-pozitivna.

Hematološki neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z rituksimabom kot samostojnim zdravilom, ki so ga bolniki prejeli 4 tedne, so se pri manjšem številu bolnikov pojavile hematološke nepravilnosti, ki pa so bile običajno blage in reverzibilne. Huda nevtropenija (3. ali 4. stopnje) se je pojavila pri 4,2 % bolnikov, anemija pri 1,1 % in trombocitopenija pri 1,7 % bolnikov. Incidenca levkopenije in nevtropenije 3. ali 4. stopnje sta bili v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom do 2 leti, višji (levkopenija: 5 %, nevtropenija: 10 %) kot v opazovani skupini (levkopenija: 2 %, nevtropenija: 4 %). Incidenca trombocitopenije je bila nizka (< 1 % 3. ali 4. stopnje) in se med zdravljenimi skupinami ni razlikovala. Med zdravljenjem v študijah rituksimaba v kombinaciji s kemoterapijo sta bili 3. ali 4. stopnja levkopenije (R-CHOP 88 % v primerjavi s CHOP 79 %, R-FC 23 % v primerjavi s FC 12 %), nevtropenije (R-CVP 24 % v primerjavi s CVP 14 %, R-CHOP 97 % v primerjavi s CHOP 88 %, R-FC: 30 % v primerjavi s FC 19 % pri predhodno nezdravljeni KLL), pancitopenije (R-FC: 3 % v primerjavi s FC 1 % pri predhodno nezdravljeni KLL) po navadi pogostejše kot s kemoterapijo samo. Toda višje incidence nevtropenije pri bolnikih, ki so prejeli rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo, ni spremljala višja incidenca infekcijskih in parazitskih bolezni kot pri bolnikih, zdravljenih samo s kemoterapijo. V študijah pri bolnikih s KLL, ki še niso bili zdravljeni in pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so ocenili, da je bila pri največ 25 % bolnikov zdravljenih z R-FC nevtropenija podaljšana (opredeljena kot število nevtrofilcev, ki med dnevoma 24 in 42 po zadnjem prejetem odmerku ostane pod $1 \times 10^9/l$) ali pa se je po zdravljenju z rituksimabom in FC pojavila kasneje (opredeljena kot število nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/l$ po 42. dnevu od zadnjega prejetega odmerka pri bolnikih, ki niso imeli podaljšane nevtropenije ali pa so si opomogli pred dnevom 42). Incidenca anemije se ni razlikovala. Poročali so o posameznih primerih pozne nevtropenije, ki se je pojavila več kot 4 tedne po zadnji infuziji rituksimaba. V študiji pri bolnikih s KLL v prvi liniji zdravljenja so imeli bolniki 3. stopnje C po Binetu več neželenih dogodkov v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC (R-FC 83 % proti FC 71 %). V študiji pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so o trombocitopeniji stopnje 3 ali 4 poročali pri 11 % bolnikov v skupini R-FC v primerjavi z 9 % v skupini FC.

Pri bolnikih z Waldenstromovo makroglobulinemijo so v študijah z rituksimabom po začetku zdravljenja opazili prehodna zvišanja koncentracij IgM v serumu, kar pa je lahko povezano s hiperviskoznostjo in sorodnimi simptomi. Prehodna zvišanja IgM so se običajno vrnila vsaj na raven pred zdravljenjem v 4 mesecih.

Kardiovaskularni neželeni učinki

O kardiovaskularnih neželenih učinkih so med kliničnimi preskušanji rituksimaba kot samostojnega zdravila poročali pri 18,8 % bolnikov. Najpogosteje so poročali o hipotenziji in hipertenziji. Med infuzijo sta se pojavili tudi aritmija 3. ali 4. stopnje (vključno z ventrikularno in supraventrikularno tahikardijo) in angina pectoris. Med vzdrževalnim zdravljenjem je bila incidenca srčnih bolezni 3. ali 4. stopnje med bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, in opazovano skupino primerljiva. O resnih neželenih dogodkih, povezanih s srcem (vključno z atrijsko fibrilacijo, miokardnim infarktom, popuščanjem levega prekata, ishemijo miokarda), so poročali pri 3 % bolnikov, ki so prejeli rituksimab in pri manj kot 1 % bolnikov v opazovani skupini. V študijah z rituksimabom v kombinaciji s kemoterapijo je bila incidenca motenj srčnega ritma 3. ali 4. stopnje, predvsem supraventrikularnih aritmij, kot sta tahikardija in atrijska fibrilacija/undulacija, višja v skupini R-CHOP (14 bolnikov, 6,9 %) kot pa v skupini CHOP (3 bolniki,

1,5 %). Vse motnje srčnega ritma so se pojavile v povezavi z infuzijo rituksimaba ali pa so bile povezane s predispozicijskimi stanji, kot so zvišana telesna temperatura, okužba, akutni miokardni infarkt ali predhodna respiratorna ali kardiovaskularna bolezen. Incidenca preostalih srčnih dogodkov 3. in 4. stopnje (vključno s srčnim popuščanjem, miokardno boleznijo in manifestacijami koronarne bolezni) se med skupinama R-CHOP in CHOP ni razlikovala. Pri KLL je bila celokupna incidenca srčnih bolezni stopnje 3 ali 4 nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 3 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (4 % R-FC, 4 % FC).

Dihala

Poročali so o primerih intersticijske bolezni pljuč, nekateri so bili smrtni.

Nevrološke bolezni

Med obdobjem zdravljenja (faza induksijskega zdravljenja, ki je obsegalo R-CHOP vsaj osem ciklov) so se pri štirih bolnikih (2 %), zdravljenih z R-CHOP, ki so vsi imeli kardiovaskularne dejavnike tveganja, med prvim ciklom zdravljenja pojavili trombembolični cerebrovaskularni dogodki. Incidenca drugih trombemboličnih dogodkov se med terapevtskima skupinama ni razlikovala. Nasprotno pa so se cerebrovaskularni dogodki pojavili pri treh bolnikih (1,5 %) v skupini CHOP, vsi med obdobjem spremljanja. Pri KLL je bila celokupna incidenca bolezni živčevja stopnje 3 ali 4 nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 4 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (3 % R-FC, 3 % FC).

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (*posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome* – RPLS). Med znaki in simptomi so bili motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti s spremljajočo hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES/RPLS je treba potrditi s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Bolezni prebavil

Perforacijo prebavil, ki je v nekaterih primerih povzročila smrt, so opazili pri bolnikih, ki so prejeli rituksimab za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. V večini teh primerov so rituksimab uporabili skupaj s kemoterapijo.

Koncentracija IgG

V kliničnem preskušanju za oceno vzdrževalnega zdravljenja z rituksimabom pri ponovitvi folikularnih limfomov ali neodzivni bolezni je bila mediana koncentracije IgG po induksijskem zdravljenju pod spodnjo mejo normalne vrednosti (SMN) (< 7 g/L) tako v opazovani skupini kot v skupini z rituksimabom. V opazovani skupini se je mediana koncentracije IgG postopno povečevala nad spodnjo mejo normalne vrednosti, v skupini, ki je prejela rituksimab pa je ostala nespremenjena. Delež bolnikov s koncentracijo IgG pod spodnjo mejo normalne vrednosti je bil med 2-letnim zdravljenjem približno 60 % v skupini, ki je prejela rituksimab, v opazovani skupini pa se je zmanjšal (36 % po dveh letih).

pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, so zabeležili majhno število spontanih in literaturnih poročil o hipogamaglobulinemiji. Ta je bila v nekaj primerih huda in je zahtevala dolgotrajno nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Posledice dolgotrajnega zmanjšanja števila celic B pri pediatričnih bolnikih niso znane.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko sta bila opisana toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ali Stevens-Johnsonov sindrom, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Podskupine bolnikov – samostojno zdravljenje z rituksimabom

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Incidenca neželenih učinkov vseh stopenj ter učinkov 3. ali 4. stopnje je bila pri starejših bolnikih

podobna kot pri mlajših (< 65 let).

Obsežna bolezen

Bolniki z obsežno boleznijo so imeli višjo incidenco neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje kot bolniki brez obsežne bolezni (25,6 % v primerjavi s 15,4 %). Incidenca neželenih učinkov katere koli stopnje je bila v obeh skupinah podobna.

Ponovno zdravljenje

Odstotek bolnikov, pri katerih so se po ponovnem zdravljenju z rituksimabom pojavili neželeni učinki, je bil podoben kakor po prvem zdravljenju (za neželene učinke katere koli stopnje in 3. ali 4. stopnje).

Podskupine bolnikov – kombinirano zdravljenje z rituksimabom

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Incidenca neželenih dogodkov krvi in limfatičnega sistema 3. ali 4. stopnje je bila pri bolnikih s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na predhodno zdravljenje niso odzvali, višja pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let).

Povzetek varnostnega profila (revmatoidni artritis)

Celokupen varnostni profil rituksimaba pri revmatoidnem artritisu je osnovan na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in spremljanja po prihodu zdravila na trg.

Varnostni profil rituksimaba pri bolnikih z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom je povzet v spodnjem besedilu. V kliničnih preskušanjih je več kot 3.100 bolnikov prejelo najmanj en cikel zdravljenja, po tem so jih spremljali od 6 mesecev do več kot 5 let; približno 2.400 bolnikov je prejelo dva ali več ciklov zdravljenja, od teh pa več kot 1.000 bolnikov 5 ali več ciklov zdravljenja. Podatki o varnosti, zbrani v obdobju po prihodu zdravila na trg, odražajo pričakovani profil neželenih učinkov, kot so ga opazili v kliničnih preskušanjih z rituksimabom (glejte poglavje 4.4).

Bolniki so prejeli 2 x 1.000 mg rituksimaba v razmiku 2 tednov in metotreksat (10 do 25 mg/teden). Infuzija rituksimaba je sledila intravenski infuziji 100 mg metilprednizolona; bolniki so 15 dni tudi peroralno jemali prednizon.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosta (≥ 1/10), pogosta (≥ 1/100 do < 1/10), občasna (> 1/1.000 do ≤ 1/100) in zelo redka (< 1/10.000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogostejši neželeni učinki, za katere so menili, da so nastali zaradi prejetja rituksimaba, so bile reakcije, povezane z infuzijo. Celokupna incidenca z infuzijo povezanih reakcij je v kliničnih preskušanjih znašala 23 % pri prvi infuziji in se je pri nadaljnjih infuzijah zmanjšala. Resne z infuzijo povezane reakcije so bile občasne (0,5 % bolnikov) in so se večinoma pojavile med prvim ciklom zdravljenja. Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih uporabe rituksimaba pri revmatoidnem artritisu, so po prihodu zdravila na trg poročali tudi o progresivni multifokalni leukoencefalopatiji (PML) (glejte poglavje 4.4) ter reakciji, podobni serumski bolezni.

Preglednica 2. Povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami ali po prihodu zdravila na trg pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli rituksimab.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, okužbe sečil	bronhitis, sinuzitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija ¹		pozna nevtropenija ²	reakcija, podobna serumski bolezni
Bolezni imunskega sistema	³ reakcije, povezane z infuzijo (hipertenzija, navzea, kožni izpuščaj, pireksija, pruritus, urtikarija, draženje žrela, vročinski oblivi, hipotenzija, rinitis, okorelost, tahikardija, utrujenost, orofaringealna bolečina, periferni edem, eritem)		³ reakcije, povezane z infuzijo (generalizirani edem, bronhospazem, piskanje, edem grla, angionevrotični edem, generalizirani pruritus, anafilaksa, anafilaktoidna reakcija)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
Presnovne in prehranske motnje		hiperholesterolemija			
Psihiatrične motnje		depresija, anksioznost			
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, migrena, omotica, išias			
Srčne bolezni				angina pectoris, atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, miokardni infarkt	atrijska undulacija
Bolezni prebavil		dispepsija, diareja, gastroezofagealni refluks, razjede v ustih, bolečina v zgornjem delu trebuha			
Bolezni kože in podkožja		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v sklepu/mišično-skeletna bolečina, osteoartritis, burzitis			
Preiskave	zmanjšane koncentracije IgM ⁴	zmanjšane koncentracije IgG ⁴			

¹Pogostnost pridobljena iz laboratorijskih vrednosti zbranih v okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v kliničnih preskušanjih.

²Pogostnost pridobljena iz podatkov pridobljenih po prihodu zdravila na trg.

³Reakcije, ki so se pojavile med infuzijo ali v prvih 24 urah po njej. Glejte tudi spodnji odstavek o reakcijah, povezanih z infuzijo. Reakcije, povezane z infuzijo, se lahko pojavijo kot rezultat preobčutljivosti in/ali mehanizma delovanja.

⁴Vključujejo opažanja zbrana v okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja.

⁵Vključuje smrtne primere.

Opis izbranih neželenih učinkov

Večkratno zdravljenje

Pri večkratnem zdravljenju je profil neželenih učinkov podoben tistemu, ki so ga opazili ob prvem zdravljenju. Delež vseh neželenih učinkov, ki so se pojavili po prvi izpostavitvi rituksimabu, je bil najvišji v prvih 6 mesecih in se je potem zmanjševal. To gre v glavnem pripisati reakcijam, povezanim z infuzijo (ki se najpogosteje pojavljajo v prvem ciklu zdravljenja), poslabšanju revmatoidnega artritisa in okužbam; vse naštetu se je pogosteje pojavljalo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Reakcije, povezane z infuzijo

Najpogostejši neželeni učinki po prejemu rituksimaba v kliničnih preskušanjih so bile reakcije, povezane z infuzijo. Med 3.189 bolniki, ki so prejeli rituksimab, se je vsaj ena z infuzijo povezana reakcija pojavila pri 1.135 bolnikih (36 %), od tega pa se je pri 733 od 3.189 bolnikov (23 %) reakcija pojavila po prejemu prve infuzije rituksimaba. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, je bila pri nadaljnjih infuzijah manjša. V kliničnih preskušanjih se je resna z infuzijo povezana reakcija pojavila pri manj kot 1 % bolnikov (17/3.189). Reakcij stopnje 4 po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti (CTC, Common Toxicity Criteria) in smrti zaradi reakcij v kliničnih preskušanjih ni bilo. Delež reakcij stopnje 3 po CTC ter reakcij, ki so vodile do prekinitve zdravljenja, se je zmanjševal z nadaljnjimi cikli; te reakcije so bile od 3. cikla naprej redke. Premedikacija z intravenskimi glukokortikoidi je pomembno znižala incidenco in resnost z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V obdobju zdravljenja so poročali o resnih, z infuzijo povezanih reakcijah, ki so se končale s smrtjo.

V študiji, osnovani za proučitev varnosti hitrejših infuzij rituksimaba pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, so bolniki z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso imeli resne reakcije, povezane z infuzijo, med ali v 24 urah po prvem infundiranju, lahko prejeli 2-urno intravensko infuzijo rituksimaba. Bolniki, ki so imeli v anamnezi resno reakcijo, povezano z infuzijo, na biološko zdravilo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, v študijo niso bili vključeni.

Incidenca, vrsta in resnost neželenih reakcij, povezanih z infuzijo, je bila podobna, kot opažena v preteklosti. Resnih neželenih reakcij, povezanih z infuzijo, niso opazili.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, je bil celokupni delež okužb približno 94 na 100 bolnik-let. Večinoma je šlo za blage do zmerno okužbe zgornjih dihal in sečil. Incidenca okužb, ki so bile resne ali so zahtevale uporabo intravenskega antibiotika, je bila približno 4 na 100 bolnik-let. Delež resnih okužb se z nadaljnjimi cikli zdravljenja z rituksimabom ni pomembno povečeval. V kliničnih preskušanjih so o okužbah spodnjih dihal (vključno s pljučnico) v skupini z rituksimabom poročali s podobno incidenco kot v kontrolnih skupinah.

Pri uporabi rituksimaba za zdravljenje avtoimunskih bolezni so poročali o smrtnih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije, in sicer pri revmatoidnem artritisu in avtoimunskih boleznih, za katere zdravilo ni odobreno, vključno s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) in vaskulitisom.

Pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli rituksimab v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo, so poročali o primerih reaktivacije virusa hepatitisa B (glejte ne-Hodgkinov limfom). O reaktivaciji okužbe z virusom hepatitisa B so zelo redko poročali tudi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli rituksimab (glejte poglavje 4.4).

Kardiovaskularni neželeni učinki

Delež resnih neželenih učinkov, povezanih s srcem, je bil 1,3 na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, v primerjavi z 1,3 na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Delež bolnikov, pri katerih so se pojavili neželeni učinki, povezani s srcem (vsi ali resni), se z nadaljnjimi cikli zdravljenja ni povečeval.

Nevrološki dogodki

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Znaki in simptomi so vključevali motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti, s pridruženimi hipertenzijo ali brez nje. Diagnoza PRES/RPLS

mora biti potrjena s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Nevtropenija

Pri zdravljenju z rituksimabom so opazili dogodke nevtropenije, ki so bili večinoma prehodni in po resnosti blagi ali zmerni. Nevtropenija se lahko pojavi več mesecev po dajanju rituksimaba (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, je pri 0,94 % (13/1.382) bolnikov, zdravljenih z rituksimabom in pri 0,27 % (2/731) bolnikov, ki so prejeli placebo, prišlo do razvoja hude nevtropenije.

O dogodkih nevtropenije, vključno s hudo obliko pozne in dolgotrajne nevtropenije, so po prihodu zdravila na trg poročali redko, nekateri dogodki pa so bili povezani z usodnimi okužbami.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o toksični epidermalni nekrolizi (Lyellovem sindromu) in Steven-Johnsonovem sindromu, od katerih so se nekateri primeri končali s smrtjo.

Laboratorijske nepravilnosti

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili z rituksimabom, so opazili hipogamaglobulinemijo (IgG ali IgM pod spodnjo mejo normale). Poleg tega, ko je prišlo do znižanja IgG in IgM, se delež vseh okužb ali resnih okužb ni povečal (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z rituksimabom, so zabeležili majhno število spontan in literarnih poročil o hipogamaglobulinemiji. Ta je bila v nekaj primerih huda in je zahtevala dolgotrajno nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Posledice dolgotrajnega zmanjšanja števila celic B pri pediatričnih bolnikih niso znane.

Povzetek varnostnega profila (granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis)

V klinični študiji pri granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopskem poliangiitisu so 99 bolnikov zdravili z rituksimabom (375 mg/m² enkrat na teden 4 tedne) in z glukokortikoidi (glejte poglavje 5.1).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, navedeni v preglednici 3, so se v skupini, ki je prejela rituksimab, pojavili z incidenco $\geq 5\%$.

Preglednica 3. Neželeni učinki, ki so se v ključni klinični študiji v 6 mesecih pojavili pri $\geq 5\%$ bolnikov, ki so prejeli rituksimab, in pogosteje kot v primerjalni skupini.

Telesni sistem Neželeni učinek	Rituksimab (n = 99)
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužba sečil	7 %
bronhitis	5 %
herpes zoster	5 %
nazofaringitis	5 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
trombocitopenija	7 %
Bolezni imunskega sistema	
sindrom sproščanja citokinov	5 %
Presnovne in prehranske motnje	
hiperkaliemija	5 %

Psihiatrične motnje	
nespečnost	14 %
Bolezni živčevja	
omotica	10 %
tremor	10 %
Žilne bolezni	
hipertenzija	12 %
napadi rdečice	5 %
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	12 %
dispneja	11 %
epistaksa	11 %
zamašenost nosu	6 %
Bolezni prebavil	
driska	18 %
dispepsija	6 %
zaprtje	5 %
Bolezni kože in podkožja	
akne	7 %
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišični krči	18 %
bolečina v sklepih	15 %
bolečina v hrbtu	10 %
mišična šibkost	5 %
mišično-skeletna bolečina	5 %
bolečina v okončinah	5 %
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
periferni edemi	16 %
Preiskave	
znižan hemoglobin	6 %

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo, so bile v kliničnem preskušanju pri GPA in MPA opredeljene kot neželeni učinki, ki so se pojavili v 24 urah po infuziji in so jih raziskovalci v varnostni populaciji ocenili kot povezane z infuzijo. Z rituksimabom se je zdravilo 99 bolnikov in pri 12 % bolnikov se je pojavila vsaj ena reakcija, povezana z infuzijo. Vse reakcije, povezane z infuzijo, so bile 1. ali 2. stopnje po CTC. Med najpogostejšimi reakcijami, povezanimi z infuzijo, so bili sindrom sproščanja citokinov, napadi rdečice, draženje žrela in tremor. Rituksimab so dajali v kombinaciji z intravenskimi glukokortikoidi, ki lahko zmanjšajo incidenco in izrazitost teh učinkov.

Okužbe

Med 99 bolniki, ki so prejeli rituksimab, je bil celotni delež okužb na primarni končni točki po 6 mesecih približno 237 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 197–285). Okužbe so bile pretežno blage do zmerno; v glavnem je šlo za okužbe zgornjih dihal, herpes zoster in okužbe sečil.

Delež resnih okužb je bil približno 25 na 100 bolnik-let. Najpogosteje zabeležena okužba v skupini bolnikov, ki so prejeli rituksimab, je bila pljučnica; njena pogostnost je bila 4 %.

Maligne bolezni

Incidenca malignih bolezni med bolniki, ki so v klinični študiji pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom prejeli rituksimab, je bila ob končnem zaključnem datumu študije (tj. ko je zadnji bolnik dokončal obdobje spremljanja) 2,00 na 100 bolnik-let. Na podlagi standardiziranih incidenčnih razmerij je incidenca malignih bolezni podobna, kot je bila pred tem

opisana pri bolnikih z vaskulitisom, povezanim z ANCA.

Kardiovaskularni neželeni učinki

Delež pojavljanja srčnih dogodkov je bil na primarni končni točki po 6 mesecih približno 273 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 149–470). Delež resnih srčnih dogodkov je bil 2,1 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 3–15). Najpogostejše opisane neželeni učinki sta bila tahikardija (4 %) in atrijska fibrilacija (3 %) (glejte poglavje 4.4).

Nevrološki dogodki

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Znaki in simptomi so vključevali motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti, s povezano hipertenzijo ali brez nje. Diagnoza PRES/RPLS mora biti potrjena s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom, ki so rituksimab prejemali v obdobju trženja, so poročali o majhnem številu primerov reaktivacije hepatitisa B; nekateri od teh primerov so se končali s smrtjo.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom, ki so prejemali rituksimab, so opazili hipogamaglobulinemijo (IgA, IgG ali IgM pod spodnjo mejo normale). V randomiziranem, dvojno slepem, z zdravilno učinkovino kontroliranim multicentričnem preskušanju neinferiornosti so po 6 mesecih pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno normalne ravni imunoglobulinov, med prejemniki rituksimaba zabeležili nizke IgA, IgG in IgM pri 27 %, 58 % in 51 % (v tem zaporedju), med prejemniki ciklofosfamida pa pri 25 %, 50 % in 46 %. Bolnikom z nizkimi IgA, IgG ali IgM se ni povečal delež vseh okužb ali resnih okužb.

Nevtropenija

V randomizirani, dvojno slepi, z zdravilno učinkovino kontrolirani multicentrični študiji neinferiornosti rituksimaba pri granulomatozi s poliangiitisom in mikroskopskem poliangiitisu se je nevtropenija, ki je bila 3. stopnje ali več po CTC, pojavila pri 24 % prejemnikov rituksimaba (en cikel) in pri 23 % prejemnikov ciklofosfamida. Nevtropenija ni bila povezana z opaznim povečanjem resnih okužb med bolniki, ki so prejemali rituksimab. V kliničnih preskušanjih niso raziskali vpliva več ciklov rituksimaba na pojav nevtropenije pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o toksični epidermalni nekrolizi (Lyellovem sindromu) in Steven-Johnsonovem sindromu, od katerih so se nekateri primeri končali s smrtjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj pri človeku je le malo izkušenj z odmerki, večjimi od odobrenega odmerka intravenske oblike rituksimaba. Največji do zdaj preizkušen intravenski odmerek rituksimaba pri človeku je 5.000 mg (2.250 mg/m²), preizkušen v študiji povečevanja odmerka pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo. Pri tem niso zaznali nobenih novih varnostnih signalov.

Pri bolnikih, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba infundiranje nemudoma prekiniti; bolnike pa skrbno nadzorovati.

Po prihodu zdravila na trg je bilo opisanih pet primerov prevelikega odmerjanja rituksimaba. V treh primerih niso poročali o nobenem neželenem dogodku. Dva opisana neželena dogodka sta bila gripi podobni simptomi (pri odmerku 1,8 g rituksimaba) in odpoved dihal s smrtnim izidom (pri odmerku 2 g rituksimaba).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC02.

Zdravilo Rituzena je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Rituksimab se veže specifično na transmembranski antigen, CD20, negativno zladen fosfoprotein, ki se nahaja na limfocitih pre-B in dozorelih limfocitih B. Antigen je izražen pri > 95 % vseh B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov.

CD20 najdemo tako na običajnih kot na malignih celicah B, vendar ne na matičnih krvotvornih celicah, pro-B-celicah, normalnih plazmatkah ali drugem normalnem tkivu. Po vezavi s protitelesom ne vstopa v notranjost celice, niti se ne odcepi s celične površine. CD20 ne kroži v plazmi kot prosti antigen in zato ne tekmuje za vezavo na protiteleso.

Domena rituksimaba Fab se veže na antigen CD20 na B-limfocitih in prek domene Fc sproži imunska dogajanja, ki privedejo do razgradnje celic B. Mogoča mehanizma celične razgradnje sta od komplementa odvisna citotoksičnost (*complement-dependent cytotoxicity* – CDC), ki je posledica vezave C1q, in od protiteles odvisna celična citotoksičnost (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), ki jo posreduje eden ali več receptorjev Fcγ na površini granulocitov, makrofagov ali naravnih celic ubijalk. Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt v procesu apoptoze.

Število perifernih celic B se je po dokončanju prvega odmerka rituksimaba zmanjšalo pod normalno vrednost. Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hematoloških malignih bolezni, so se celice B začele obnavljati v 6 mesecih zdravljenja, njihovo število pa se je v splošnem vrnilo v normalno stanje v 12 mesecih po končanem zdravljenju, pri nekaterih bolnikih pa je lahko trajalo dlje (mediani čas okrevanja je bil do 23 mesecev po indukcijskem zdravljenju). Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikro, kapsnim poliangiitisom se je število perifernih celic B zmanjšalo na < 10 celic/μl po dveh infundiranjih 375 mg/m² rituksimaba (po enem na teden) in je na tej ravni ostalo do 6 mesecev. Pri večini bolnikov (81 %) se je število celic B ponovno povečalo na > 10 celic/μl do 12. meseca, do 18. meseca pa še pri večjem, 87-% deležu bolnikov.

Klinične izkušnje pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji

Folikularni limfom

Samostojno zdravljenje

Začetno zdravljenje, 4 odmerki, enkrat na teden

V ključnem preskušanju je 166 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ne-Hodgkinov limfom ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo, 4

tedne prejemale po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden.

Celokupen odgovor (ORR, overall response rate) v populaciji z namenom zdraviti (ITT, the intent-to-treat) je bil 48 % (95-% interval zaupanja 41–56 %), od tega popoln odgovor (CR, complete response) pri 6 %, delni odgovor (PR, partial response) pa pri 42 %. Mediana časa do napredovanja bolezni (TTP, time to progression) je pri odzivnih bolnikih znašala 13,0 meseca. V analizi podskupin je bil celokupen odgovor boljši pri bolnikih s histološkimi podtipi IWF B, C in D (58 %) v primerjavi s podtipom IWF A (12 %); boljši pri bolnikih, katerih največje lezije so bile v največjem premeru manjše od 5 centimetrov (53 %) kot pri bolnikih, katerih lezije so bile v največjem premeru večje kot 7 centimetrov (38 %). Celokupen odgovor pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni, je bil boljši pri bolnikih, občutljivih za kemoterapijo (50 %), kot pa pri bolnikih, neodzivnih na kemoterapijo (opredeljeno kot trajanje odgovora < 3 mesece) (22 %). Celokupen odgovor pri bolnikih s predhodno avtologno presaditvijo kostnega mozga je znašal 78 % v primerjavi s 43 % pri bolnikih brez avtologne presaditve kostnega mozga. Na odgovor na rituksimab naslednji dejavniki niso imeli statistično značilnega vpliva (Fisherjev natančni test): starost, spol, gradus limfoma, začetna diagnoza, prisotnost ali odsotnost obsežne bolezni, normalna ali visoka koncentracija LDH ali ekstrasnodalna bolezen. Statistično značilno korelacijo so opazili med deležem odgovorov in infiltracijo kostnega mozga. Na zdravljenje se je odzvalo 40 % bolnikov z infiltracijo kostnega mozga v primerjavi z 59 % bolnikov brez infiltracije kostnega mozga ($p = 0,0186$). Te ugotovitve niso podprli s stopenjsko logistično regresijsko analizo, s katero so ugotovili naslednje prognostične dejavnike: histološki tip, izraženost bcl-2 na začetku zdravljenja, neodzivnost na zadnjo kemoterapijo in obsežna bolezen.

Začetno zdravljenje, 8 odmerkov, enkrat na teden

V multicentričnem preskušanju brez primerjalne skupine je 37 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ne-Hodgkinov limfom ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo, prejemale osem odmerkov po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Celokupen odgovor je znašal 57 % (95-% interval zaupanja 41 %–73 %; popoln odgovor 14 %, delni odgovor 43 %), mediana časa do napredovanja bolezni je bila pri odzivnih bolnikih 19,4 meseca (razpon 5,3 do 38,9 meseca).

Začetno zdravljenje, obsežna bolezen, 4 odmerki, enkrat na teden

Združeni podatki treh preskušanj navajajo, da je 39 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo in so imeli obsežno bolezen (ena lezija ≥ 10 cm v premeru), prejelo 4 odmerke po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Celokupen odgovor je znašal 36 % (95-% interval zaupanja 21–51 %; popoln odgovor 3 %, delni odgovor 33 %); mediana časa do napredovanja bolezni je za odzivne bolnike znašala 9,6 meseca (razpon 4,5 do 26,8 meseca).

Ponovno zdravljenje, 4 odmerki, enkrat na teden

V multicentričnem preskušanju brez primerjalne skupine je 58 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo ter so dosegli objektivni klinični odgovor na predhodno zdravljenje z rituksimabom, ponovno prejelo 4 odmerke po 375 mg/m² rituksimaba v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Trije od teh bolnikov so bili dvakrat zdravljeni z rituksimabom pred vključitvijo, tako so v študiji prejeli tretje zdravljenje z rituksimabom. Dva bolnika sta bila v študiji dvakrat ponovno zdravljeni. Za 60 ponovnih zdravljenj je bil celokupen odgovor na zdravljenje 38 % (95-% interval zaupanja 26–51 %; 10 % popoln odgovor, 28 % delni odgovor). Mediana časa do napredovanja bolezni je za odzivne bolnike znašala 17,8 meseca (razpon 5,4–26,6). To je lepo primerljivo s časom do napredovanja bolezni, ki je bil dosežen po predhodnem zdravljenju z rituksimabom (12,4 meseca).

Začetno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo

V odprtem randomiziranem preskušanju so skupaj 332 predhodno še nezdravljenih bolnikov s folikularnimi limfomi randomizirali na prejetje kemoterapije CVP (750 mg/m² ciklofosfamida, 1,4 mg/m² vinkristina do največ 2 mg 1. dan in 40 mg/m²/dan prednizolona od 1. do 5. dneva) na 3 tedne 8 ciklov, ali na 375 mg/m² rituksimaba v kombinaciji s CVP (R-CVP). Rituksimab je bil uporabljen prvi dan vsakega cikla zdravljenja. Skupno so zdravili in glede učinkovitosti analizirali 321 bolnikov (162 R-

CVP, 159 CVP). Mediana spremljanja bolnikov je bila 53 mesecev. Skupina R-CVP je imela glede primarnega opazovanega dogodka (časa do neuspeha zdravljenja) značilno prednost pred skupino CVP (27 mesecev v primerjavi s 6,6 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje (CR, CRu – nepotrjeni popolni odgovor (*complete response/unconfirmed*), PR) je bil značilno večji ($p < 0,0001$, test hi-kvadrat) v skupini R-CVP (80,9 %) kot v skupini CVP (57,2 %). Zdravljenje z R-CVP je značilno podaljšalo čas do napredovanja bolezni ali smrti v primerjavi s CVP (33,6 meseca v primerjavi s 14,7 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Mediano trajanje odgovora je bilo 37,7 meseca v skupini z R-CVP in 13,5 meseca v skupini s CVP ($p < 0,0001$, log-rang test).

Razlika med terapevtskima skupinama glede celokupnega preživetja je pokazala značilno klinično razliko ($p = 0,029$, log-rang test s stratifikacijo po centru): po 53 mesecih je bil delež preživetja v skupini z R-CVP 80,9 % in v skupini s CVP 71,1 %.

Rezultati treh drugih randomiziranih preskušanj z uporabo rituksimaba v kombinaciji z drugimi shemami kemoterapije (CHOP, MCP, CHVP/interferon alfa), in ne CVP, so prav tako pokazali značilna izboljšanja deležev odgovora, od časa odvisnih parametrov in celokupnega preživetja. Ključni rezultati vseh štirih preskušanj so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4. Povzetek ključnih rezultatov štirih randomiziranih preskušanj III. faze, ki so ocenjevala korist rituksimaba v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri folikularnih limfomih

Preskušanje	Zdravljenje (n)	Mediana spremljanja (mesece)	ORR (%)	CR (%)	Mediane TTF/PFS/EFS (mesece)	OS (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 61	10 41	mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mesecev 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	mediana TTF: 2,6 leta ni doseženo $p < 0,001$	18 mesecev 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	mediana PFS: 28,8 ni doseženo $p < 0,0001$	48 mesecev 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN: 127 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	mediana EFS: 36 ni doseženo $p < 0,0001$	42 mesecev 84 91 $p = 0,029$

EFS: preživetje brez dogodkov (*Event Free Survival*)

TTP: čas do napredovanja bolezni ali smrti (*Time to progression or death*) PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (*Progression-Free Survival*) TTF: čas do neuspeha zdravljenja (*Time to Treatment Failure*)

Deleži OS (celokupnega preživetja – *Overall survival*): deleži preživetja ob času analiz ORR: celokupni odgovor (*Overall Response Rate*)

CR: popolni odgovor (*Complete Response*)

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom

V randomiziranem, odprtem preskušanju je 399 predhodno nezdravljenih starejših (starih od 60 do 80 let) bolnikov z difuznim velikoceličnim B limfomom prejelo osem ciklov standardne kemoterapije CHOP (750 mg/m² ciklofosfamida, 50 mg/m² doksorubicina, 1,4 mg/m² do največ 2 mg/m² vinkristina na prvi dan ter 40 mg/m² prednizolona na 1. do 5. dan) vsake 3 tedne 8 ciklov ali pa 375 mg/m² rituksimaba in sheme CHOP (R-CHOP). Zdravilo Rituzena so prejeli prvi dan cikla zdravljenja.

Končna analiza učinkovitosti je vključevala vse randomizirane bolnike (197 CHOP, 202 R-CHOP), mediana trajanja sledenja bolnikov je bila približno 31 mesecev. Terapevtski skupini sta imeli ob začetku zdravljenja dobro uravnotežene značilnosti in stanje bolezni. Končna analiza je potrdila, da je bilo zdravljenje z R-CHOP povezano s klinično pomembnim in statistično značilnim podaljšanjem trajanja preživetja brez dogodkov (primarni parameter učinkovitosti; dogodki so bili smrt, ponovitev bolezni ali

napredovanje limfoma, ali uvedba novega protilimfomskega zdravljenja) ($p = 0,0001$). Kaplan-Meierjeva ocena mediane trajanja preživetja brez dogodkov po Kaplan-Meierju je bila 35 mesecev v skupini R-CHOP v primerjavi s 13 meseci v skupini CHOP; to pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 41 %. Pri 24 mesecih je bila ocena celokupnega preživetja v skupini R-CHOP 68,2 %, v skupini CHOP pa 57,4 %. Nadaljnja analiza trajanja celokupnega preživetja, ki so jo izvedli po mediani časa sledenja 60 mesecev, je potrdila prednost zdravljenja z R-CHOP pred CHOP ($p = 0,0071$), kar pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 32 %.

Z analizo vseh sekundarnih parametrov (deleža odgovorov, preživetja brez napredovanja bolezni, preživetja brez bolezni, trajanja odgovora) so preverjali učinke zdravljenja z R-CHOP v primerjavi z zdravljenjem s shemo CHOP. Po 8 ciklih zdravljenja je bil popolni odgovor v skupini R-CHOP 76,2 %, v skupini CHOP pa 62,4 % ($p = 0,0028$). Tveganje za napredovanje bolezni je bilo manjše za 46 %, tveganje za ponovitev bolezni pa za 51 %.

V vseh podskupinah bolnikov (spol, starost, starosti prilagojen mednarodni prognostični indeks, stadij po klasifikaciji Ann Arbor, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), koncentracija mikroglobulina β_2 , koncentracija LDH, koncentracija albumina, B simptomi, obsežna bolezen, ekстранodalna lokalizacije, infiltracija kostnega mozga) je bilo razmerje tveganj za preživetje brez dogodkov za R-CHOP v primerjavi s CHOP manjše kot 0,83, za skupno preživetje pa manjše kot 0,95. Zdravljenje z R-CHOP je bilo glede na starost prilagojen mednarodni prognostični indeks ugodno za bolnike z majhnim in velikim tveganjem.

Klinični laboratorijski rezultati

Pri 67 bolnikih, pri katerih so analizirali prisotnost humanih protimišjnih protiteles (*human anti-mouse antibody* – HAMA), teh niso opazili. Od 356 bolnikov, pri katerih so ocenjevali HACA, so bili pozitivni 4 bolniki (1,1 %).

Kronična limfocitna levkemija

V dveh odprtih, randomiziranih preskušanjih so skupno 817 bolnikov s KLL, ki prej niso bili zdravljeni, ter 552 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, randomizirali v skupino, ki je prejela kemoterapijo FC (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², 1. do 3. dan) vsake 4 tedne, 6 ciklov, ali rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo FC (R-FC). Rituksimab so v prvem ciklu zdravljenja dajali v odmerku 375 mg/m² en dan pred kemoterapijo in v odmerku 500 mg/m² 1. dan vakega naslednjega cikla zdravljenja. Iz študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so bili izključeni tisti, ki so bili predhodno zdravljeni z monoclonalnimi protitelesi ali ki se niso odzvali na zdravljenje (ki niso dosegli delne remisije za vsaj 6 mesecev) s fludarabinom ali katerim drugim nukleozidnim analogom. V analizo učinkovitosti je bilo vključenih skupno 810 bolnikov (403 R-FC, 407 FC) iz študije pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja (preglednici 5a ter 5b) ter 552 bolnikov (276 R-FC, 276 FC) iz študije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (preglednica 6).

V študiji pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja po mediani opazovanja 48,1 meseca je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 55 mesecev v skupini R-FC in 33 mesecev v skupini FC ($p = 0,0001$, test log rank). Analiza celokupnega preživetja je pokazala signifikantno korist zdravljenja R-FC glede na samo kemoterapijo FC ($p = 0,0319$, test log rank) (preglednica 5a). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so konsistentno opazili pri večini podskupin, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo (npr. stopnjo po Binetu A-C) (preglednica 5b).

Preglednica 5a. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji.

Pregled rezultatov o učinkovitosti za rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC – mediana opazovanja 48,1 meseca.

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (mesece)			Zmanjšanje tveganja
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Vrednost p v testu log-rang	

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celokupno preživetje	NR	NR	0,0319	27 %
Preživetje brez dogodka	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Odgovor (CR, nPR ali PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Preživetje brez bolezni**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Čas do novega zdravljenja	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat. NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

* aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR

** aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Preglednica 5b. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji.

Razmerja ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni glede na stopnjo po Binetu (ITT) – mediana opazovanja 48,1 meseca.

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	Število bolnikov		Razmerja ogroženosti (95-% CI)	p-vrednost (test Wald, ni prilagojen)
	FC	R-FC		
Stopnja po Binetu A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stopnja po Binetu B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stopnja po Binetu C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: interval zaupanja (Confidence Interval)

V študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni (prima in končna točka) 30,6 meseca v skupini R-FC in 20,6 meseca v skupini FC ($p = 0,0002$, test log rang). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so opazali pri skoraj vseh podskupinah, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo. Poročali so o rahlem, vendar ne pomembnem izboljšanju celokupnega preživetja v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC.

Preglednica 6. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje – pregled rezultatov o učinkovitosti za rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC (mediana opazovanja 25,3 meseca).

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (mesece)			Zmanjšanje tveganja
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Vrednost p v testu log-rang	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celokupno preživetje	51,9	NR	0,2874	17 %
Preživetje brez dogodka	19,3	28,7	0,0002	36 %
Odgovor (CR, nPR, ali PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Preživetje brez bolezni**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Čas do novega zdravljenja KLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat. NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

*: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR;

**: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Rezultati iz drugih podpornih študij z uporabo rituksimaba v kombinaciji z drugimi kemoterapijami (vključno s CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustinom in kladribinom) za zdravljenje bolnikov s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni in/ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na prejšnje

zdravljenje niso odzvali, so prav tako pokazali visok delež celokupnih odgovorov s koristjo v smislu preživetja brez napredovanja bolezni, vendar z rahlo večjo toksičnostjo (predvsem mielotoksičnostjo). Te študije podpirajo uporabo rituksimaba s katerokoli kemoterapijo.

Podatki, pridobljeni pri približno 180 bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z rituksimabom, dokazujejo klinično korist (vključno s CR) in podpirajo ponovno zdravljenje z rituksimabom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z rituksimabom za vse podskupine pediatrične populacije s folikularnim limfomom in kronično limfocitno levkemijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Klinične izkušnje pri granulomatozi s poliangiitisom (Wegenerjevi granulomatozi) in mikroskopskem poliangiitisu

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim multicentričnem preskusu za neinferiornosti z aktivnim primerjalnim zdravilom so vključili in v njej zdravili skupno 197 bolnikov, starih 15 let ali več s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (75 %) in mikroskopskim poliangiitisom (24 %).

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na zdravljenje s peroralnim ciklofosfamidom (2 mg/kg/dan) vsak dan od 3 do 6 mesecev ali z rituksimabom (375 mg/m²) enkrat na teden 4 tedne. Vsi bolniki v skupini s ciklofosfamidom so med obdobjem spremljanja prejemali vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom. Bolniki v obeh terapevtskih skupinah so prejeli 1.000 mg metilprednizolona (ali drugega glukokortikoida v enakovrednem odmerku) na dan pulzno intravensko (i.v.) od 1 do 3 dni, nato pa peroralni prednizon (1 mg/kg/dan in ne več kot 80 mg/dan). Postopno zmanjševanje prednizona so morali končati do 6 mesecev po začetku raziskovanega zdravljenja.

Merilo primarnega opazovanega dogodka je bila dosežena popolna remisija po 6 mesecih, opredeljena kot ocena BVAS/WG (Birmingham Vascular Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 in brez glukokortikoidnega zdravljenja. Vnaprej opredeljena meja neinferiornosti za razliko zdravljenj je bila 20 %. Preskušanje je dokazalo neinferiornost rituksimaba v primerjavi s ciklofosfamidom glede popolne remisije po 6 mesecih (preglednica 7).

Učinkovitost so ugotovili tako pri bolnikih z novoodkrto boleznijo kot pri bolnikih s ponovitvijo bolezni (preglednica 8).

Preglednica 7. Odstotek bolnikov, ki so po 6 mesecih dosegli popolno remisijo (populacija, ki so jo nameravali zdraviti*).

	Rituksimab (n = 99)	Ciklofosfamid (n = 98)	Razlika zdravljenj (rituksimab – ciklofosfamid)
Delež	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b IZ (–3,2 %, 24,3 %) ^a

IZ = interval zaupanja.

* Imputacija za najslabši primer

^a Neinferiornost je bila dokazana, ker je bila spodnja meja (–3,2 %) višja od vnaprej opredeljene meje neinferiornosti (–20 %).

^b 95,1-% interval zaupanja vključuje dodatni 0,001 alfa na račun vmesne analize učinkovitosti.

Preglednica 8. Popolna remisija po 6 mesecih glede na stanje bolezni.

	Rituksimab	Ciklofosfamid	Razlika (95-% IZ)
Vsi bolniki	n = 99	n = 98	
Novoodkriti	n = 48	n = 48	
Ponovitev	n = 51	n = 50	
Popolna remisija			

Vsi bolniki	66 %	53,1 %	10,6 % (–3,2; 24,3)
Novoodkriti	60,4 %	64,6 %	–4,2 % (–23,6; 15,3)
Ponovitev	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Za bolnike z manjkajočimi podatki so uporabili imputacijo za najslabši primer.

Popolna remisija po 12 in 18 mesecih

V skupini, ki je prejela rituksimab, je 48 % bolnikov doseglo popolno remisijo po 12 mesecih in 39 % bolnikov po 18 mesecih. Med bolniki, zdravljenimi s ciklofosfamidom (ki mu je sledil azatioprin za vzdrževanje popolne remisije) je 39 % bolnikov doseglo popolno remisijo po 12 mesecih in 33 % bolnikov po 18 mesecih. Od 12. do 18. meseca so v skupini z rituksimabom zabeležili 8 ponovitev in v skupini s ciklofosfamidom 4.

Ponovno zdravljenje z rituksimabom

Na podlagi raziskovalčeve presoje je 15 bolnikov prejelo drugi cikel rituksimaba za zdravljenje ponovne aktivnosti bolezni, ki se je pojavila v obdobju od 6. do 18. meseca po prvem ciklu rituksimaba. Ker je podatkov iz tega preskušanja malo, ni mogoče sklepati o učinkovitosti nadaljnjih ciklov rituksimaba pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in z mikroskopskim poliangiitisom.

Nadaljnje imunosupresivno zdravljenje je lahko posebej primerno za bolnike s tveganjem za ponovitev aktivnosti bolezni (t.j. za bolnike, ki so že imeli ponovitev in imajo granulomatozo s poliangiitisom ali bolnike, pri katerih so se limfociti B ponovno vzpostavili, skupaj s PP3-ALCA; ugotovljeno pri spremljanju). Ko je z rituksimabom dosežena remisija, lahko nadaljnje imunosupresivno zdravljenje smatramo za preprečitev ponovne aktivnosti bolezni. Učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja z rituksimabom ni dokazana.

Laboratorijske preiskave

Do 18. meseca je imelo pozitiven izvid HACA skupno 23 od 99 (23 %) bolnikov, ki so bili v preskušanju zdravljeni z rituksimabom. Ob presejanju ni imel pozitivnega izvida HACA nobeden od 99 bolnikov, zdravljenih z rituksimabom. Klinični pomen pojava HACA pri bolnikih, zdravljenih z rituksimabom, ni jasen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ne-Hodgkinov limfom

Iz populacijske farmakokinetične analize pri 298 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli enkratno ali večkratno infuzijo rituksimaba (odmerki od 100 do 500 mg/m²) samostojno ali v kombinaciji s CHOP, lahko ocenimo nespecifični očistek tipične populacije bolnikov (Cl₁): 0,14 l/dan, specifični očistek (Cl₂), h kateremu je verjetno pripomoglo breme celic B ali tumorsko breme:

0,59 l/dan in volumen porazdelitve osrednjega prostora (V₁): 2,7 l. Ocenjena mediana končne razpolovne dobe izločanja rituksimaba je bila 22 dni (od 6,1 do 52 dni). K variabilnosti Cl₂ rituksimaba pri 161 bolnikih, ki so v štirih tednih enkrat na teden dobili 375 mg/m² rituksimaba z intravensko infuzijo, je prispevalo začetno število CD19 pozitivnih celic in velikost izmerljivih tumorskih lezij. Bolniki z večjim številom CD19 pozitivnih celic ali večjimi tumorskimi lezijami so imeli večji Cl₂, vseeno pa je prejšnja variabilnost Cl₂ med posamezniki ostala tudi po prilagoditvi števila CD19 pozitivnih celic in velikosti tumorskih lezij. V₁ se je razlikoval glede na telesno površino in zdravljenje s CHOP. Razlike v V₁ glede na telesno površino (1,53 do 2,32 m²) so bile 27,1 %, glede na zdravljenje s CHOP pa 19,0 %, kar je relativno malo. Starost, spol in stanje zmogljivosti po SZO niso vplivali na farmakokinetiko rituksimaba. Te analize kažejo, da prilagoditev odmerka rituksimaba s katerokoli od testiranih spremenljivk verjetno ne bo pomembno zmanjšala njegove farmakokinetične variabilnosti.

Povprečna C_{max} po četrti infuziji pri 203 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki se z rituksimabom prej še niso zdravili in so prejeli po 375 mg/m² rituksimaba z intravensko infuzijo v štirih odmerkih enkrat na teden, je bila 486 µg/ml (od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituksimab je bilo mogoče zaznati v serumu bolnikov 3 do 6 mesecev po zaključku zadnjega zdravljenja.

Pri 37 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli 375 mg/m² rituksimaba z intravensko infuzijo v osmih odmerkih enkrat na teden, se je povprečna C_{max} povečala z vsako naslednjo infuzijo, tako da se je iz povprečne vrednosti 243 µg/ml (od 16 do 582 µg/ml) po prvi infuziji povečala na 550 µg/ml (171 do 1.177 µg/ml) po osmi infuziji.

Farmakokinetični profil rituksimaba, dajanega v 6 infuzijah po 375 mg/m² v kombinaciji s šestimi cikli kemoterapije CHOP, je bil podoben kot pri dajanju samega rituksimaba.

Kronična limfocitna levkemija

Rituksimab so bolnikom s KLL dajali v obliki intravenske infuzije v odmerku 375 mg/m² telesne površine v prvem ciklu zdravljenja, odmerek pa se je v naslednjih 5 ciklih zdravljenja povečal na 500 mg/m² telesne površine (v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom). Povprečna C_{max} (n = 15) je bila 408 µg/ml (od 97 do 764 µg/ml) po peti infuziji 500 mg/m², povprečni končni razpolovni čas pa je bil 32 dni (od 14 do 62 dni).

Revmatoidni artritis

Po dveh intravenskih infuzijah rituksimaba v odmerku 1.000 mg v razmiku dveh tednov je bil povprečni končni razpolovni čas 20,8 dni (razpon 8,58 do 35,9 dni), povprečni sistemski očistek je bil 0,23 l/dan (razpon 0,091 do 0,67 l/dan), povprečen volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja pa 4,6 l (razpon 1,7 do 7,51 l). Populacijska farmakokinetična analiza istih podatkov je dala podobne povprečne vrednosti za sistemski očistek in razpolovni čas, 0,26 l/dan in 20,4 dni.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sta bila telesna površina in spol najbolj pomembni so-spremenljivki za razlago variabilnosti v farmakokinetičnih parametrih med posamezniki. Po prilagoditvi za telesno površino so imeli moški večji volumen distribucije in večji očistek kot ženske. S spolom povezane razlike v farmakokinetiki ne štujemo za klinično pomembne in prilagajanje odmerkov ni potrebno. Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro ni na voljo.

Farmakokinetiko rituksimaba so ocenili po dveh 500 mg in 1.000 mg intravenskih odmerkih ob dnevih 1 in 15 v štirih preskušanjih. V vseh preskušanjih je bila farmakokinetika rituksimaba sorazmerna odmerku v omejenem območju odmerkov, ki so ga preučevali. Povprečna serumska C_{max} rituksimaba po prvi infuziji je bila 157 do 171 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 298 do 341 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Po drugi infuziji je bila povprečna C_{max} 183 do 198 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 355 do 404 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Povprečni končni razpolovni čas izločanja je bil 15 do 16 dni za 2 x 500 mg odmerek ter 17 do 21 dni za 2 x 1.000 mg odmerek. Povprečna C_{max} je bila za 16 do 19 % večja po drugi infuziji v primerjavi s prvo infuzijo pri obeh odmerkih.

Farmakokinetiko rituksimaba so ocenili po dveh 500 mg in 1.000 mg intravenskih odmerkih pri ponovnem zdravljenju v drugem ciklu. Povprečna serumska C_{max} rituksimaba po prvi infuziji je bila 170 do 175 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 317 do 370 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Po drugi infuziji je bila C_{max} 207 µg/ml za 2 x 500 mg odmerek ter 377 do 386 µg/ml za 2 x 1.000 mg odmerek. Povprečni končni razpolovni čas izločanja po drugi infuziji, po drugem ciklu zdravljenja, je bil 19 dni za 2 x 500 mg odmerek ter 21 do 22 dni za 2 x 1.000 mg odmerek. Farmakokinetični parametri za rituksimab so bili med dvema cikloma zdravljenja primerljivi.

Farmakokinetični parametri pri bolnikih, ki niso zadovoljivo odgovorili na zdravljenje z zaviralci TNF, po enakem odmerjanju (2 x 1.000 mg, intravensko, v razmiku 2 tednov) so bili podobni s povprečno maksimalno koncentracijo v serumu 369 µg/ml in povprečnim končnim razpolovnim časom 19,2 dneva.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 97 bolnikov z granulomatozo s poliangiitisom in z mikroskopskim poliangiitisom, ki so štiri tedne prejeli 375 mg/m² rituksimaba enkrat na teden, je ocenjeni mediani končni razpolovni čas izločanja 23 dni (razpon: od 9 do 49 dni).

Povprečni očistek rituksimaba je bil 0,313 l/dan (razpon: od 0,116 do 0,726 l/dan, volumen porazdelitve pa 4,50 l (razpon: od 2,25 do 7,39 l). Farmakokinetični parametri rituksimaba so bili pri teh bolnikih podobni kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rituksimab se je izkazal kot visokospecifičen za antigen CD20 na celicah B. Študije toksičnosti pri opicah *Cynomologus* niso pokazale drugih učinkov od pričakovanega farmakološkega upada števila celic B v periferni krvi in limfnem tkivu.

Študije razvojne toksičnosti so izvajali na opicah *Cynomologus* z odmerki do 100 mg/kg (dajanje zdravila od 20. do 50. gestacijskega dne) in niso pokazale znakov toksičnosti za plod zaradi rituksimaba. Opazili pa so od odmerka odvisen farmakološki upad števila celic B v limfatičnih organih ploda, ki je trajal tudi postnatalno, spremljalo ga je tudi znižanje IgG pri prizadetih mladičih. Število celic B se je pri teh živalih vrnilo na normalno raven v 6 mesecih po rojstvu in ni ogrožalo reakcije na imunizacijo.

Standardni testi za raziskovanje mutagenosti niso bili izvedeni, kajti tovrstni testi za to molekulo niso relevantni. Dolgoročnih študij na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala rituksimaba niso izvedli.

Specifičnih študij za ugotavljanje učinkov rituksimaba na plodnost niso izvedli. V študijah splošne toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* niso opazili škodljivih učinkov na reproduktivne organe samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
trinatrijev citrat dihidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med rituksimabom in večimi iz polivinilklorida ali polietilena ali infuzijskimi seti niso ugotovili inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
4 leta

Každodnevno zdravilo

Prilavljena infuzijska raztopina rituksimaba je fizikalno in kemijsko stabilna 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C in nato še 12 ur pri sobni temperaturi (pri temperaturi do 30 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno infuzijsko raztopino uporabiti takoj. Če je ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in vlidiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred

svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorne vialje iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom, ki vsebujejo 500 mg rituksimaba v 50 ml. V škatli je 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Rituzena je bistra brezbarvna tekočina v sterilnih vialah za enkratno uporabo, apirogena in brez konzervansov.

Aseptično odvzamemo potrebno količino zdravila Rituzena in jo razredčimo, da dobimo izračunano koncentracijo od 1 do 4 mg/ml rituksimaba v infuzijski vrečki, ki vsebuje sterilno apirogeno 0,9-% raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5-% raztopino D-glukoze v vodi. Za mešanje raztopine vrečko rahlo obrnemo, tako da preprečimo penjenje. Treba je paziti, da zagotovimo sterilnost pripravljene raztopine. Ker zdravilo ne vsebuje protimikrobnih ali bakteriostatičnih zaščitnih sredstev, je treba upoštevati aseptično tehniko. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno podrobno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1206/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 13. julij 2017
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Biotech Services International Ltd.
Biotech House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, Velika Britanija

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDI OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Neonkološke indikacije:

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da zdravniki, ki lahko predpišejo zdravilo Rituzena, prejmejo:

povzetek glavnih značilnosti zdravila,
gradivo za zdravnika,
gradivo za bolnika,
opozorilno kartico za bolnika.

Gradivo za zdravnika o zdravilu Rituzena mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- informacije o nujnosti skrbnega nadzora med aplikacijo v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo,
- informacije o nujnosti, da pred dajanjem zdravila Rituzena preverijo, ali je bolnik morda okužen, imunsko oslabiljen, ali jemlje zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, ali jih je jemal v preteklosti, ali se je nedavno cepil oziroma to namerava,
- informacije o nujnosti, da bolnike spremljajo zaradi nastanka možgnih okužb, posebno progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), med zdravljenjem z zdravilom Rituzena in po njem,
- podrobne podatke o tveganju za PML, informacije o nujnosti hitre pravočasne diagnoze in ustreznih ukrepov za diagnosticiranje te bolezni,
- informacije o nujnosti svetovanja bolnikom glede tveganja za okužbe in PML, vključno s simptomi, na katere naj bodo pozorni, in informacije o nujnosti, da nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če izkusijo katerega od simptomov,
- informacije o nujnosti, da opozorilno kartico izročijo bolniku ob vsakem infundiranju.

Gradivo za bolnika o zdravilu Rituzena mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- podrobne podatke o tveganju za okužbe in PML,
- informacije o znakih in simptomih okužb, še posebno PML, in informacije o nujnosti, da nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če izkusijo katerega od znakov ali simptomov,
- pomembno dejstvo, da te informacije delijo s svojim partnerjem ali skrbnikom,
- informacije o opozorilni kartici za bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika za neonkološke indikacije mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- informacije o nujnosti, da jo imajo bolniki s sabo ves čas in da jo pokažejo vsem zdravnikom, ki jih zdravijo,
- opozorilo za tveganje okužb in PML, vključno s simptomi,
- informacije o nujnosti, da bolniki nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če izkusijo katerega od simptomov.

Onkološke indikacije:

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da zdravniki, ki lahko predpišejo zdravilo Rituzena, prejmejo:

povzetek glavnih značilnosti zdravila,
gradivo za zdravnika

Gradivo za zdravnika o zdravilu Rituzena mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- informacijo, da se lahko zdravilo v izogib napačnim potem uporabe daje le v i.v. obliki.

Besedilo informacij za zdravnike in informacij bolnike mora biti pred razdelitvijo dogovorjeno z nacionalnim organom, pristojnim za zdravila, opozorilna kartica za bolnika pa mora biti vključena med notranjo ovojnino.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Rituzena 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 100 mg rituksimaba.
1 ml vsebuje 10 mg rituksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
100 mg/10 ml
2 viali

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po razpisni listi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDU OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1206/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rituzena 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po razredčitvi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

(10 mg/ml)
100 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Rituzena 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 500 mg rituksimaba.
1 ml vsebuje 10 mg rituksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
500 mg/50 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po razredčitvi.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPUZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1206/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NT:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rituzena 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po razredčitvi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

(10 mg/ml)
500 mg/50 ml

6. DRUGI PODATKI

BESEDILO OPOZORILNE KARTICE ZA BOLNIKA Z NEONKOLOŠKO INDIKACIJO

Opozorilna kartica za bolnike, ki prejemajo zdravilo Rituzena za neoplastične bolezni

Zakaj ste prejeli to kartico?

Ker prejemate zdravilo Rituzena, je večja verjetnost, da dobite okužbo. V tej kartici je opisano:

- Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Rituzena
- Kateri so znaki okužbe
- Kaj storite, če menite, da imate morda okužbo

Na hrbtni strani sta zapisani tudi vaše in zdravnikovo ime ter telefonska številka.

Kaj morate storiti s to kartico?

- Kartico imejte vedno ob sebi, na primer v denarnici ali torbici.
- Pokažite jo vsem zdravnikom, medicinskim sestram in zobozdravnikom, ki jih obiščete – ne samo specialistu, ki vam predpiše zdravilo Rituzena.

Kartico pri sebi hranite še 2 leti po zadnjem odmerku zdravila Rituzena, ker se lahko neželeni učinki pojavijo več mesecev po zdravljenju.

Kdaj ne smete prejeti zdravila Rituzena?

Zdravila Rituzena ne smete prejeti, če imate aktivno okužbo ali resno težavo s svojim imunskim sistemom.

Zdravniku ali medicinski sestri povejte, če jemljete ali ste jemali zdravila, ki lahko vplivajo na vaš imunski sistem, kar vključuje tudi kemoterapijo.

Kateri so znaki okužbe?

Bodite pozorni na naslednje znake okužbe:

- zvišana telesna temperatura,
- izguba telesne mase,
- bolečina, ne da bi se poškodovali,
- splošno slabo počutje ali brezvoljnost.

Če se pri vas pojavi kateri koli od teh znakov ali

Kaj še morate vedeti?

Redko lahko zdravilo Rituzena povzroči resno možgansko okužbo, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML. Ta je lahko smrtna.

- Znaki PML vključujejo:
 - zmedenost, izgubo spomina ali težave pri mišljenju,
 - izgubo ravnotežja ali spremembo v načinu govora ali hoje,
 - zmanjšano moč ali gibkost na eni strani telesa,
 - zamegljen vid ali izgubo vida.

Če se pri vas pojavi kateri koli od teh znakov ali simptomov, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Povejte, da se zdravite z zdravilom Rituzena.

Kje lahko dobite več informacij?

Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila Rituzena.

Začetek zdravljenja in podatki za stik

Datum zadnjega infundiranja: _____

Datum prvega infundiranja: _____

Bolnikovo ime: _____

Zdravnikovo ime: _____

Zdravnikov telefon: _____

Poskrbite, da boste na vsak pregled pri zdravniku prinesli seznam vseh drugih zdravil, ki jih uporabljate.

Če imate kakršna koli vprašanja o tej kartici, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

simptomov, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Povejte, da se zdravite z zdravilom Rituzena.	
--	--

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rituzena 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje rituksimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rituzena in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rituzena
3. Kako uporabljati zdravilo Rituzena
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rituzena
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rituzena in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rituzena

Zdravilo Rituzena vsebuje učinkovino rituksimab, ki je vrsta beljakovine, imenovana monoklonsko protitelo. Zasnovana je tako, da se veže na površino vrste belih krvnih celic, limfocitov B. Ko se veže na površino teh celic, rituksimab povzroči njihovo smrt.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rituzena

Zdravilo Rituzena se uporablja za zdravljenje več različnih bolezni pri odraslih. Zdravnik vam lahko zdravilo Rituzena predpiše za zdravljenje:

a) ne-Hodgkinovega limfoma

Ne-Hodgkinov limfom je bolezen limfatičnega tkiva (ta je del imunskega sistema), ki prizadene limfocite B.

Zdravilo Rituzena lahko uporabljamo samostojno ali skupaj z drugimi zdravili, ki jih imenujemo kemoterapija.

b) kronične limfocitne levkemije

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najbolj pogosta oblika levkemije pri odraslih. Prizadene limfocite B, ki nastajajo v kostnem mozgu in se razvijajo v limfnih vozličih. Bolniki s KLL imajo preveč nenormalnih limfocitov, ki se kopičijo predvsem v kostnem mozgu in krvi.

Nastajanje teh nenormalnih limfocitov B je vzrok simptomom, ki jih morda imate. Zdravilo Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo uniči te celice.

c) granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zdravilo Rituzena se uporablja za spodbujanje umiranja bolezni pri granulomatozi s poliangiitisom (prej imenovani Wegenerjeva granulomatoza) ali pri mikroskopskem poliangiitisu; daje se v kombinaciji s kortikosteroidi. Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis sta dve obliki vnetja krvnih žil, ki večinoma prizadeneta pljuča in ledvice, a lahko prizadeneta tudi druge organe. V nastanek teh bolezni so vpleteni limfociti B.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rituzena

Ne uporabljajte zdravila Rituzena, če:

- ste alergični na rituksimab, druge podobne beljakovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate trenutno hudo, aktivno okužbo;
- imate oslabele imunski sistem;
- imate hudo srčno popuščanje ali hudo, neurejeno srčno bolezen in imate tudi granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopski poliangiitis.

Če kar koli od naštetega velja za vas, ne smete dobiti zdravila Rituzena. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena:

- če ste kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa, ali če menite, da jo imate zdej. V maloštevilnih primerih namreč lahko bolezen zaradi zdravila Rituzena ponovno zbruhne; to je lahko v zelo redkih primerih smrtno. Bolnike, ki so kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa B, bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov te okužbe;
- če ste kdaj imeli težave s srcem (npr. angino pectoris, razbijanje srca ali srčno popuščanje) ali težave z dihanjem.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena. Zdravnik bo morda moral biti med zdravljenjem z zdravilom Rituzena posebej previden.

Če imate granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopski poliangiitis, zdravniku povejte tudi:

- če menite, da bi lahko imeli okužbo, kot npr. prehlad. Celice, ki jih zdravilo Rituzena uniči, pomagajo pri borbi proti okužbam, zato morate počakati, da se okužba pozdravi, preden prejmete zdravilo Rituzena. Zdravniku povejte tudi, če imate pogoste ali hude okužbe;
- če menite, da boste v kratkem potrebovali katero koli cepljenje, vključno s cepljenji za potovanje v druge države. Nekatera cepliva se ne smejo dajati sočasno z zdravilom Rituzena ali nekaj mesecev po prejetju tega zdravila. Zdravnik bo preveril, ali bi morali biti cepljeni, preden boste dobili zdravilo Rituzena.

Otroci in mlados mladi

Pred boste dobili to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok mlajši od 18 let. O uporabi zdravila Rituzena pri otrocih in mladostnikih namreč ni veliko informacij.

Druga zdravila in zdravilo Rituzena

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Rituzena namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in obratno – tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rituzena.

Še zlasti morate zdravniku povedati:

- če jemljete zdravila za visok krvni tlak. Morda vam bo naročil, da ne jemljite teh drugih zdravil 12 ur, preden boste dobili zdravilo Rituzena. Nekaterim ljudem se namreč med prejetjem zdravila Rituzena krvni tlak zniža;
- če ste kdaj jemali zdravila, ki vplivajo na imunski sistem – na primer kemoterapijo ali imunosupresivna zdravila.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena.

Nosečnost in dojenje

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravilo Rituzena namreč lahko prehaja skozi posteljico (placento) in lahko škoduje otroku. Če bi lahko zanosili, morate vi in vaš partner med uporabo zdravila Rituzena uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Učinkovito kontracepcijsko zaščito morate nadaljevati še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Rituzena.

Med zdravljenjem z zdravilom Rituzena ne smete dojiti. Prav tako ne smete dojiti še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Rituzena. Zdravilo Rituzena namreč lahko prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Rituzena vpliva na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

3. Kako se daje zdravilo Rituzena

Kako se zdravilo daje

Zdravilo Rituzena vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo takšnih zdravil. Med dajanjem tega zdravila vas bodo skrbno nadzorovali. To je potrebno, ker se vam lahko pojavijo neželeni učinki.

Zdravilo Rituzena boste dobili v intravenski infuziji.

Zdravila, ki jih boste dobili pred vsakim dajanjem zdravila Rituzena

Preden boste dobili zdravilo Rituzena, boste dobili druga zdravila (to imenujemo premedikacija) za preprečitev ali zmanjšanje možnih neželenih učinkov.

Koliko zdravila boste dobili in kako pogosto

a) Če se zdravite zaradi ne-Hodgkinovega limfoma

- Če prejimate samo zdravilo Rituzena, ga boste prejeli enkrat na teden 4 tedne. Zdravljenje se lahko ponovi.
- Če prejimate zdravilo Rituzena skupaj s kemoterapijo, ga boste dobili ističen kot kemoterapijo. Ta se po navadi daje na 3 tedne, do osemkrat.

b) Če se zdravite zaradi kronične limfocitne levkemije

Ko se boste zdravili z zdravilom Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo, boste dobili infuzijo zdravila Rituzena vsakih 28 dni, dokler ne prejmete 6 odmerkov. Kemoterapijo boste dobili po infuziji zdravila Rituzena. Zdravnik se bo odločil, ali boste sočasno prejeli tudi druge oblike zdravljenja.

c) Če se zdravite zaradi granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zdravljenje z zdravilom Rituzena obsega štiri ločene infuzije, ki jih dobite v presledkih enega tedna. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rituzena boste po navadi dobili zdravilo s kortikosteroidom v injekciji. Zdravilo s kortikosteroidom, ki ga boste uživali, pa vam zdravnik lahko za zdravljenje vaše bolezni uvede kadar koli.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih, a nekateri so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Redko

so bili nekateri od teh neželenih učinkov smrtni.

Reakcije, povezane z infuzijo

V prvih dveh urah se pri prvi infuziji lahko pojavijo zvišana telesna temperatura, mrazenje in drgetanje. Manj pogosto se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo bolečina na mestu infundiranja, mehurji, srbenje, slabost, utrujenost, glavobol, težave z dihanjem, otekanje jezika ali grla, srbeč ali smrkvav nos, bruhanje, pordevanje ali hitro in močno utripanje srca, srčna kap ali nizko število trombocitov.

Če imate obstoječo bolezen srca in angino pectoris, se lahko te reakcije zaradi infundiranja poslabšajo.

Nemudoma povejte osebi, ki vam daje infuzijo, če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, ker bo morda treba infuzijo upočasniti ali jo ustaviti. Morda boste potrebovali dodatno zdravljenje z zdravili, kot so antihistaminiki ali paracetamol. Ko ti simptomi izginejo ali se izboljšajo, se lahko infuzija nadaljuje. Po drugi infuziji je pojav teh reakcij manj verjeten. Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Rituzena, če so te reakcije resne.

Okužbe

Zdravniku nemudoma povejte, če se vam pojavijo znaki okužbe, na primer:

- zvišana telesna temperatura, kašelj, vneto grlo, pekoča bolečina pri uriniranju, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje;
- poslabšanje spomina, motnje mišljenja, težave s hojo ali izguba vida – lahko so posledica zelo redke, resne okužbe možganov, ki je včasih smrtna (imenujemo jo progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML).

Med zdravljenjem z zdravilom Rituzena ste lahko bolj nagnjeni k okužbam. Te okužbe so pogosto prehladi, opisani pa so bili tudi primeri pljučnice in okužb sečil. Mastete so spodaj pod naslovom Drugi neželeni učinki.

Kožne reakcije

Zelo redko se lahko pojavijo huda stanja z mehurji na koži, ki so lahko življenjsko ogrožujoča. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranjost ustne votline, področje spolovil ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura. **Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov.**

Drugi neželeni učinki so:

a) Če se zdravite zaradi ne-Hodgkinovega limfoma ali kronične limfocitne levkemije

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske ali virusne okužbe, bronhitis,
- majhno število belih krvnih celic, včasih z zvišano telesno temperaturo, ali zmanjšanje števila krvnih celic, ki jih imenujemo trombociti (krvne ploščice),
- siljenje na bruhanje,
- prešasti predeli na lasišču, mrzlica, glavobol,
- zmanjšana imunost – zaradi manjše koncentracije protiteles, imenovanih imunoglobulini (IgG), v krvi; ta protitelesa pomagajo pri zaščiti proti okužbam.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba krvi (sepsa), pljučnica, pasovec, prehlad, okužbe sapnic (bronhov), glivične okužbe, okužbe neznanega vzroka, vnetje obnosnih votlin (sinusov), hepatitis B,
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), majhno število vseh krvnih celic,
- alergijske reakcije (preobčutljivost),
- velika koncentracija krvnega sladkorja, hujšanje, oteklost obraza in telesa, visoka raven encima laktat dehidrogenaza (LDH) v krvi, majhna koncentracija kalcija v krvi,
- neobičajni občutki na koži – na primer omrtvičenost, mravljinčenje, zbadanje, pekoč občutek, občutek gomazanja na koži, slabše zaznavanje dotika,
- nemir, bolnik težko zaspi,
- močna zardelost obraza in drugih predelov kože zaradi razširjenja žil,
- omotica ali občutek tesnobe,

- močnejše solzenje, težave s solznimi izvodili, vnetje očesa (konjunktivitis),
- zvonjenje v ušesih, bolečine v ušesu,
- težave s srcem – na primer srčni infarkt in neredno ali hitro bitje srca,
- visok ali nizek krvni tlak (nizek krvni tlak zlasti po hitrem vstajanju),
- skrčenje mišic v dihalih, ki povzroči piskajoče dihanje (bronhospazem), vnetje, draženje pljuč, žrela ali obnosnih votlin, kratka sapa, izcedek iz nosu,
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, draženje ali razjede v žrelu in ustih, težave s požiranjem, zaprtost, težave z želodcem,
- motnje hranjenja, nezadostno uživanje hrane, kar povzroči hujšanje,
- koprivnica, močnejše znojenje, nočno znojenje,
- težave z mišicami – na primer napete mišice, bolečine v sklepih ali mišicah, bolečine v hrbtu in vratu,
- splošno nelagodje, neprijetno počutje ali utrujenost, tresenje, znaki gripe,
- odpoved več organov.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- motnje strjevanja krvi, zmanjšano nastajanje rdečih krvnih celic in povečano propadanje rdečih krvnih celic (aplastična hemolitična anemija), oteklost ali povečanje bezgavk,
- slabo razpoloženje in izguba zanimanja ali veselja za početje stvari, živčnost,
- motnje okušanja – na primer spremenjen okus stvari,
- težave s srcem – na primer upočasnen srčni utrip ali bolečina v prsih (angina pectoris),
- astma, telesne organe doseže premalo kisika,
- oteklost trebuha.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- kratkotrajno povečanje količine nekaterih vrst protiteles v krvi (imenujemo jih imunoglobulini – IgM), snovi v krvi, ki nastajajo zaradi razgradnje odmirajočih rakavih celic,
- okvara živcev v rokah in nogah, paraliza obraza,
- srčno popuščanje,
- simptomi vnetja žil, vključno s tistimi, ki vodijo v kožo,
- odpoved dihanja,
- poškodba črevesne stene (predrtje),
- hude težave s kožo, ki povzročijo mehurje in so lahko smrtno nevarne. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranost ustne votline, področje spolovila ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura,
- ledvična odpoved,
- hudo poslabšanje vida.

Neznana pogostost (kako pogosto se pojavijo naslednji neželeni učinki, ni znano):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki se ne pojavi takoj,
- zmanjšanje števila trombocitov tik po infundiranju zdravila – to je mogoče odpraviti, a v redkih primerih je lahko smrtno,
- poslabšanje sluha, poslabšanje drugih čutov.

b) Če se zdravite zaradi granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, npr. okužbe v prsih, okužbe sečil (bolečine pri odvajanju vode), prehladi in okužbe s herpesom,
- pojav alergijskih reakcij je najverjetnejši med infuzijo, a pojavijo se lahko 24 ur po infuziji,
- driska,
- kašelj ali kratka sapa,
- krvavitve iz nosu,
- zvišan krvni tlak,
- boleči sklepi ali hrbet,

- trzanje ali tresenje mišic,
- omotičnost,
- tremor (tresenje, pogosto tresenje rok),
- nespečnost,
- otekanje dlani ali gležnjev.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- slaba prebava,
- zaprtje,
- kožni izpuščaji, vključno z aknami ali lisami,
- pordevanje ali rdečina kože,
- zamašen nos,
- napete ali boleče mišice,
- bolečina v mišicah ali dlaneh ali stopalih,
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija),
- nizko število trombocitov v krvi,
- povečanje količine kalija v krvi,
- spremembe v srčnem ritmu ali hitrejša (kot je običajno) bitje srca.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri 1 od 10.000 bolnikov):

- huda stanja z mehurji na koži, ki so lahko življenjsko ogrožujoča. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici. Kot je notranjost ustne votline, področje spolovil ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura,
- ponovitev predhodne okužbe s hepatitisom B.

Zdravilo Rituzena lahko vpliva tudi na spremembe laboratorijskih preiskav, ki jih naroči vaš zdravnik.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rituzena

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rituzena

- Zdravilna učinkovina zdravila Rituzena je rituksimab. Viala vsebuje 100 mg rituksimaba. En ml koncentrata vsebuje 10 mg rituksimaba.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rituzena in vsebina pakiranja

Zdravilo Rituzena je bistra, brezbarvna raztopina. Na voljo je v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Pakiranje vsebuje 2 viali.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Biotech Services International Ltd.
Biotech House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, Velika Britanija

in

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

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

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.**Österreich**

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

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 42

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o

Tel: +421 2 2240 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

Navodilo za uporabo

Rituzena 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje rituksimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rituzena in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rituzena
3. Kako uporabljati zdravilo Rituzena
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rituzena
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rituzena in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rituzena

Zdravilo Rituzena vsebuje učinkovino rituksimab, ki je vrsta beljakovine, imenovana monoklonsko protitelo. Zasnovana je tako, da se veže na površino vrste belih krvnih celic, limfocitov B. Ko se veže na površino teh celic, rituksimab povzroči njihovo smrt.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rituzena

Zdravilo Rituzena se uporablja za zdravljenje več različnih bolezni pri odraslih. Zdravnik vam lahko zdravilo Rituzena predpiše za zdravljenje:

a) ne-Hodgkinovega limfoma

Ne-Hodgkinov limfom je bolezen limfatičnega tkiva (ta je del imunskega sistema), ki prizadene limfocite B.

Zdravilo Rituzena lahko uporabljamo samostojno ali skupaj z drugimi zdravili, ki jih imenujemo kemoterapija.

b) kronične limfocitne levkemije

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najbolj pogosta oblika levkemije pri odraslih. Prizadene limfocite B, ki nastajajo v kostnem mozgu in se razvijajo v limfnih vozličih. Bolniki s KLL imajo preveč nenormalnih limfocitov, ki se kopičijo predvsem v kostnem mozgu in krvi.

Nastajanje teh nenormalnih limfocitov B je vzrok simptomom, ki jih morda imate. Zdravilo Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo uniči te celice.

c) granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zdravilo Rituzena se uporablja za spodbujanje umirjanja bolezni pri granulomatozi s poliangiitisom (prej

imenovani Wegenerjeva granulomatoza) ali pri mikroskopskem poliangiitisu; daje se v kombinaciji s kortikosteroidi. Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis sta dve obliki vnetja krvnih žil, ki večinoma prizadeneta pljuča in ledvice, a lahko prizadeneta tudi druge organe. V nastanek teh bolezni so vpleteni limfociti B.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rituzena

Ne uporabljajte zdravila Rituzena, če:

- ste alergični na rituksimab, druge podobne beljakovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate trenutno hudo, aktivno okužbo;
- imate oslabil imunski sistem;
- imate hudo srčno popuščanje ali hudo, neurejeno srčno bolezen in imate tudi granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopski poliangiitis.

Če kar koli od naštetega velja za vas, ne smete dobiti zdravila Rituzena. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena:

- če ste kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa, ali če menite, da jo imate zdaj. V maloštevilnih primerih namreč lahko bolezen zaradi zdravila Rituzena ponovno izbruhne; to je lahko v zelo redkih primerih smrtno. Bolnike, ki so kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa B, bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov te okužbe;
- če ste kdaj imeli težave s srcem (npr. angina pectoris, razbijanje srca ali srčno popuščanje) ali težave z dihanjem.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena. Zdravnik bo morda moral biti med zdravljenjem z zdravilom Rituzena posebej previden.

Če imate granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopski poliangiitis, zdravniku povejte tudi:

- če menite, da bi lahko imeli okužbo, četudi blago, kot je prehlad. Celice, ki jih zdravilo Rituzena uniči, pomagajo pri boju proti okužbam, zato morate počakati, da se okužba pozdravi, preden prejmete zdravilo Rituzena. Zdravniku povejte tudi, če imate pogoste ali hude okužbe;
- če menite, da boste v kratkem potrebovali katero koli cepljenje, vključno s cepljenji za potovanje v druge države. Nekatera cepiva se ne smejo dajati sočasno z zdravilom Rituzena ali nekaj mesecev po prejetju tega zdravila. Zdravnik bo preveril, ali bi morali biti cepljeni, preden boste dobili zdravilo Rituzena.

Otroci in mladostniki

Preden boste dobili to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok mlajši od 18 let. O uporabi zdravila Rituzena pri otrocih in mladostnikih namreč ni veliko informacij.

Druga zdravila in zdravilo Rituzena

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Rituzena namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in obratno – tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rituzena.

Še zlasti morate zdravniku povedati:

- če jemljete zdravila za visok krvni tlak. Morda vam bo naročil, da ne jemljite teh drugih zdravil 12 ur, preden boste dobili zdravilo Rituzena. Nekaterim ljudem se namreč med prejetjem zdravila

- Rituzena krvni tlak zniža;
- če ste kdaj jemali zdravila, ki vplivajo na imunski sistem – na primer kemoterapijo ali imunosupresivna zdravila.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Rituzena.

Nosečnost in dojenje

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravilo Rituzena namreč lahko prehaja skozi posteljico (placento) in lahko škoduje otroku. Če bi lahko zanosili, morate vi in vaš partner med uporabo zdravila Rituzena uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Učinkovito kontracepcijsko zaščito morate nadaljevati še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Rituzena.

Med zdravljenjem z zdravilom Rituzena ne smete dojiti. Prav tako ne smete dojiti še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Rituzena. Zdravilo Rituzena namreč lahko prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Rituzena vpliva na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

3. Kako se daje zdravilo Rituzena

Kako se zdravilo daje

Zdravilo Rituzena vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo takšnih zdravil. Med dajanjem tega zdravila vas bodo skrbno nadzorovali. To je potrebno, ker se vam lahko pojavijo neželeni učinki.

Zdravilo Rituzena boste dobili v intravenski infuziji.

Zdravila, ki jih boste dobili pred vsakim dajanjem zdravila Rituzena

Preden boste dobili zdravilo Rituzena, boste dobili druga zdravila (to imenujemo premedikacija) za preprečitev ali zmanjšanje možnih neželenih učinkov.

Koliko zdravila boste dobili in kako pogosto

a) Če se zdravite zaradi ne-Hodgkinovega limfoma

- Če prejimate samo zdravilo Rituzena, ga boste prejeli enkrat na teden 4 tedne. Zdravljenje se lahko ponovi.
- Če prejimate zdravilo Rituzena skupaj s kemoterapijo, ga boste dobili isti dan kot kemoterapijo. Ta se po navadi daje na 3 tedne, do osemkrat.

b) Če se zdravite zaradi kronične limfocitne levkemije

Ko se boste zdravili z zdravilom Rituzena v kombinaciji s kemoterapijo, boste dobili infuzijo zdravila Rituzena vsakih 28 dni, dokler ne prejmete 6 odmerkov. Kemoterapijo boste dobili po infuziji zdravila Rituzena. Zdravnik se bo odločil, ali boste sočasno prejeli tudi druge oblike zdravljenja.

c) Če se zdravite zaradi granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zdravljenje z zdravilom Rituzena obsega štiri ločene infuzije, ki jih dobite v presledkih enega tedna. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rituzena boste po navadi dobili zdravilo s kortikosteroidom v injekciji. Zdravilo s kortikosteroidom, ki ga boste uživali, pa vam zdravnik lahko za zdravljenje vaše bolezni uvede kadar koli.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih, a nekateri so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Redko so bili nekateri od teh neželenih učinkov smrtni.

Reakcije, povezane z infuzijo

V prvih dveh urah se pri prvi infuziji lahko pojavijo zvišana telesna temperatura, mraženje in drgetanje. Manj pogosto se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo bolečina na mestu infundiranja, mehurji, srbenje, slabost, utrujenost, glavobol, težave z dihanjem, otekanje jezika ali grla, srbeč ali smrkav nos, bruhanje, pordevanje ali hitro in močno utripanje srca, srčna kap ali nizko število trombocitov.

Če imate obstoječo bolezen srca in angino pectoris, se lahko te reakcije zaradi infundiranja poslabšajo.

Nemudoma povejte osebi, ki vam daje infuzijo, če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, ker bo morda treba infuzijo upočasniti ali jo ustaviti. Morda boste potrebovali dodatno zdravljenje z zdravili, kot so antihistaminiki ali paracetamol. Ko ti simptomi izginejo ali se izboljšajo, se lahko infuzija nadaljuje. Po drugi infuziji je pojav teh reakcij manj verjeten. Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Rituzena, če so te reakcije resne.

Okužbe

Zdravniku nemudoma povejte, če se vam pojavijo znaki okužbe, na primer:

- zvišana telesna temperatura, kašelj, vneto grlo, pekoča bolečina pri uriniranju, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje;
- poslabšanje spomina, motnje mišljenja, težave s hojo ali izločanje urina – lahko so posledica zelo redke, resne okužbe možganov, ki je včasih smrtna (imenujemo jo progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML).

Med zdravljenjem z zdravilom Rituzena ste lahko bolj nagnjeni k okužbam. Te okužbe so pogosto prehladi, opisani pa so bili tudi primeri pljučnice in okužb sečil. Naštete so spodaj pod naslovom Drugi neželeni učinki.

Kožne reakcije

Zelo redko se lahko pojavijo huda stanja z mehurji na koži, ki so lahko življenjsko ogrožujoča. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranjost ustne votline, področje spolovil ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura. **Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov.**

Drugi neželeni učinki so:

a) Če se zdravite zaradi ne-Hodgkinovega limfoma ali kronične limfocitne levkemije

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske ali virusne okužbe, bronhitis,
- majhno število belih krvnih celic, včasih z zvišano telesno temperaturo, ali zmanjšanje števila krvnih celic, ki jih imenujemo trombociti (krvne ploščice),
- siljenje na bruhanje,
- plešasti predeli na lasišču, mrzlica, glavobol,
- zmanjšana imunost – zaradi manjše koncentracije protiteles, imenovanih imunoglobulini (IgG), v krvi; ta protitelesa pomagajo pri zaščiti proti okužbam.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba krvi (sepsa), pljučnica, pasovec, prehlad, okužbe sapnic (bronhov), glivične okužbe, okužbe neznanega vzroka, vnetje obnosnih votlin (sinusov), hepatitis B,
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), majhno število vseh krvnih celic,
- alergijske reakcije (preobčutljivost),
- velika koncentracija krvnega sladkorja, hujšanje, oteklost obraza in telesa, visoka raven encima laktat dehidrogenaza (LDH) v krvi, majhna koncentracija kalcija v krvi,
- neobičajni občutki na koži – na primer omrtvičenost, mravljinčenje, zbadanje, pekoč

- občutek, občutek gomazenja na koži, slabše zaznavanje dotika,
- nemir, bolnik težko zaspi,
- močna zardelost obraza in drugih predelov kože zaradi razširjenja žil,
- omotica ali občutek tesnobe,
- močnejše solzenje, težave s solznimi izvodili, vnetje očesa (konjunktivitis),
- zvonjenje v ušesih, bolečine v ušesu,
- težave s srcem – na primer srčni infarkt in neredno ali hitro bitje srca,
- visok ali nizek krvni tlak (nizek krvni tlak zlasti po hitrem vstajanju),
- skrčenje mišic v dihalih, ki povzroči piskajoče dihanje (bronhospazem), vnetje, draženje pljuč, žrela ali obnosnih votlin, kratka sapa, izcedek iz nosu,
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, draženje ali razjede v žrelu in ustih, težave s požiranjem, zaprtost, težave z želodcem,
- motnje hranjenja, nezadostno uživanje hrane, kar povzroči hujšanje,
- koprivnica, močnejše znojenje, nočno znojenje,
- težave z mišicami – na primer napete mišice, bolečine v sklepih ali mišicah, bolečine v hrbtu in vratu,
- splošno nelagodje, neprijetno počutje ali utrujenost, tresenje, znaki gripe,
- odpoved več organov.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- motnje strjevanja krvi, zmanjšano nastajanje rdečih krvnih celic in povečano propadanje rdečih krvnih celic (aplastična hemolitična anemija), oteklost ali povečanje bezgavk,
- slabo razpoloženje in izguba zanimanja ali veselja za početje stvari, živčnost,
- motnje okušanja – na primer spremenjen okus stvari,
- težave s srcem – na primer upočasnen srčni utrip ali bolečina v prsih (angina pectoris),
- astma, telesne organe doseže premalo kisika,
- oteklost trebuha.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- kratkotrajno povečanje količine nekaterih vrst protiteles v krvi (imenujemo jih imunoglobulini – IgM), snovi v krvi, ki nastajajo zaradi razgradnje odmirajočih rakavih celic,
- okvara živcev v rokah in nogah, paraliza obraza,
- srčno popuščanje,
- simptomi vnetja žil, vključno s tistimi, ki vodijo v kožo,
- odpoved dihanja,
- poškodba drevesne stene (predrtje),
- hude težave s kožo, ki povzročijo mehurje in so lahko smrtno nevarne. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranjost ustne votline, področje spolovil ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura,
- redvična odpoved,
- hudo poslabšanje vida.

Neznana pogostnost (kako pogosto se pojavijo naslednji neželeni učinki, ni znano):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki se ne pojavi takoj,
- zmanjšanje števila trombocitov tik po infundiranju zdravila – to je mogoče odpraviti, a v redkih primerih je lahko smrtno,
- poslabšanje sluha, poslabšanje drugih čutov.

b) Če se zdravite zaradi granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, npr. okužbe v prsih, okužbe sečil (bolečine pri odvajanju vode), prehladi in okužbe s herpesom,
- pojav alergijskih reakcij je najverjetnejši med infuzijo, a pojavijo se lahko 24 ur po infuziji,
- driska,

- kašelj ali kratka sapa,
- krvavitve iz nosu,
- zvišan krvni tlak,
- boleči sklepi ali hrbet,
- trzanje ali tresenje mišic,
- omotičnost,
- tremor (tresenje, pogosto tresenje rok),
- nespečnost,
- otekanje dlani ali gležnjev.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- slaba prebava,
- zaprtje,
- kožni izpuščaji, vključno z aknami ali lisami,
- pordevanje ali rdečina kože,
- zamašen nos,
- napete ali boleče mišice,
- bolečina v mišicah ali dlaneh ali stopalih,
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija),
- nizko število trombocitov v krvi,
- povečanje količine kalija v krvi,
- spremembe v srčnem ritmu ali hitrejše (kot je običajno) bitje srca.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri 1 od 10.000 bolnikov):

- huda stanja z mehurji na koži, ki so lahko življenjsko ogrožujoča. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranost ustne votline, področje spolovil ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura,
- ponovitev predhodne okužbe s hepatitisom B.

Zdravilo Rituzena lahko vpliva tudi na spremembe laboratorijskih preiskav, ki jih naroči vaš zdravnik.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rituzena

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rituzena

- Zdravilna učinkovina zdravila Rituzena je rituksimab. Viala vsebuje 500 mg rituksimaba. En ml koncentrata vsebuje 10 mg rituksimaba.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rituzena in vsebina pakiranja

Zdravilo Rituzena je bistra, brezbarvna raztopina. Na voljo je v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Pakiranje vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

in

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

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

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

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 67613852

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 00 17

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