

Važne informacije o leku MabThera[®] (rituksimab)

Informacije koje će pomoći zdravstvenim radnicima:

- u komuniciranju rizika od nastanka progresivne multifokalne leukoencefalopatije (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* - PML) i infekcija pacijentima koji primaju lek MabThera*
- tokom lečenja pacijenata koji primaju lek MabThera*

*Za neonkološke indikacije

O ovoj brošuri

Cilj ove brošure je da informiše zdravstvene radnike o važnim rizicima primene leka MabThera u neonkološkim indikacijama.

Ove informacije imaju za cilj da pomognu zdravstvenim radnicima u komuniciranju ključnih bezbednosnih poruka pacijentima koji primaju lek MabThera i u lečenju pacijenata koji primaju lek MabThera za neonkološke indikacije.

Brošura ne sadrži sve podatke o ovom leku, tako da je pre propisivanja, pripreme ili primene leka MabThera potrebno pročitati Sažetak karakteristika leka (SmPC).

MabThera je indikovana za:

- Teški, aktivni reumatoidni artritis (RA) - za lečenje odraslih pacijenata sa teškim aktivnim RA, koji ili nisu adekvatno reagovali na, ili nisu podnosili, druge antireumatske lekove koji modifikuju tok bolesti (*Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARDs), uključujući i jednu ili više Anti-TNF terapija. Lek Mabthera se u ovoj indikaciji primenjuje u kombinaciji sa metotreksatom.
- Tešku, aktivnu granulomatozu sa poliangiitisom (GPA ili *Wegener-ova granulomatoza*) ili mikroskopski poliangiitis (MPA) - za lečenje odraslih pacijenata sa teškom, aktivnom GPA (*Wegener-ovom*) ili MPA. Lek Mabthera se u ovoj indikaciji primenjuje u kombinaciji sa glukokortikoidima.
- Obični pemfigus (*pemphigus vulgaris* – PV) - za lečenje pacijenata sa umerenim do teškim oblikom običnog pemfigusa.

Primena leka MabThera u RA

Pokazano je da MabThera u kombinaciji sa metotreksatom smanjuje progresiju oštećenja zglobova (radiografski mereno) i da unapređuje fizičku funkciju.

Bezbednost i efikasnost leka MabThera, pokazana je u randomizovanoj, kontrolisanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji. Uslove za uključivanje u studiju su ispunjavali pacijenti koji su imali aktivan RA, dijagnostikovano prema kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR). Strukturno oštećenje zglobova je mereno putem rendgena i izražavano kao promena u modifikovanom ukupnom *Sharpovom* skor i njegovim komponentama (skoru erozija i skor suženja zglobnih prostora).

Primena leka MabThera u GPA (*Wegener-ova granulomatoza*) i MPA

Efikasnost i bezbednost leka MabThera u GPA i MPA prikazana je u randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji faze II/III kod pacijenata sa teškom, aktivnom GPA (*Wegener-ova granulomatoza*) ili MPA. Cilj studije bio je da se utvrdi da li je lek MabThera u kombinaciji sa glukokortikoidima bio podjednako efikasan kao konvencionalna terapija u indukciji kompletne remisije.

Kompletna remisija bila je definisana kao BVAS/WG skor 0, prema Birmingham skoru aktivnosti vaskulitisa za Wegener-ovu granulomatozu (*Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis*), uz prekid terapije glukokortikoidima 6 meseci nakon lečenja.

Primena leka MabThera u običnom pemfigusu

Efikasnost i bezbednost leka MabThera u lečenju običnog pemfigusa prikazane su u multicentričnoj, randomizovanoj, otvorenoj studiji faze III koju je sponzorisao istraživač. U toj studiji je ocenjivana korist rituksimaba u kombinaciji sa kratkoročnom primenom niske doze prednizona u poređenju sa dugoročnom primenom standardne doze prednizona kod prethodno nelečenih pacijenata sa novodijagnostikovanim umerenim do teškim oblikom pemfigusa. Kompletna remisija bila je definisana kao potpuna epitelizacija i odsustvo novih i/ili prethodno postojećih lezija u 24. mesecu bez lečenja prednizonom tokom najmanje dva meseca („kompletna remisija bez lečenja” prema „Izjava saglasnosti o definiciji bolesti, ishodima i terapijskom odgovoru kod pemfigusa” (*Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus*)).

Tokom ili nakon primene leka MabThera

Pacijente treba uputiti u potencijalne koristi i rizike primene leka MabThera.

Pacijente treba pažljivo pratiti tokom primene leka MabThera u uslovima u kojima je lako dostupna oprema za reanimaciju. Primena leka MabThera može biti povezana sa povećanim rizikom nastanka infekcija ili progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML).

Svim pacijentima sa reumatoidnim artritisom, granulomatozom sa poliangitisom/mikroskopskim poliangitisom i običnim pemfigusom koji koriste lek Mabthera treba nakon svake infuzije dati Karticu sa upozorenjima za pacijente. Kartica sa upozorenjima za pacijente sadrži važne bezbednosne informacije o potencijalno povećanom riziku od razvoja infekcija, uključujući PML.

PML

O PML

PML je retka, progresivna, demijelinizirajuća bolest centralnog nervnog sistema koja može dovesti do teškog invaliditeta ili smrti. PML je prouzrokovana aktivacijom JC (*John Cunningham*) virusa, polioma virusa koji je latentan kod do 70% zdravih odraslih osoba¹. JC virus uglavnom izaziva PML samo kod imunokompromitovanih pacijenata². Faktori koji dovode do aktivacije latentne infekcije nisu u potpunosti razjašnjeni.

MabThera i PML u neonkološkim bolestima

Mali broj potvrđenih slučajeva PML-a, od kojih neki sa smrtnim ishodom, prijavljen je širom sveta kod pacijenata koji su lečeni lekom MabThera od neonkoloških oboljenja. Ovi pacijenti su primali imunosupresivnu terapiju pre ili tokom lečenja lekom MabThera. Većina slučajeva PML-a je dijagnostikovana u roku od godinu dana od poslednje infuzije leka MabThera, međutim pacijente je potrebno pratiti do 2 godine nakon lečenja. Nije jasno kako lek MabThera utiče na razvoj PML-a, međutim dokazi sugerišu da se kod nekih pacijenata koji primaju lek MabThera može razviti PML.

Informacije i saveti koje treba dati pacijentima

- Kod nekih pacijenata koji su primali lek MabThera za lečenje RA, GPA ili MPA, razvila se ozbiljna infekcija mozga pod nazivom PML, koja je u nekim slučajevima bila smrtonosna.
- Da uvek sa sobom nose Karticu sa upozorenjima za pacijente o leku Mabthera. Karticu sa upozorenjima za pacijenteće dobiti pre svake infuzije.
- Da obaveste staratelje ili rodbinu o simptomima na koje je potrebno obratiti pažnju.
- **Da odmah kontaktiraju svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko primete neki od sledećih znakova ili simptoma koji mogu ukazivati na PML:**
 - zbunjenost, gubitak pamćenja ili poteškoće u razmišljanju
 - gubitak ravnoteže ili promene u hodu ili govoru
 - smanjenje snage ili slabost jedne strane tela
 - zamagljen vid ili gubitak vida.

Nadzor pacijenata

Pratite pacijente zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji ukazuju na PML tokom lečenja sa lekom MabThera i do 2 godine nakon prekida lečenja. Naročito obratite pažnju na simptome ili znakove koje sami pacijenti ne moraju primetiti – na primer, kognitivni, neurološki i psihijatrijski simptomi.

Brzo obavite procenu simptoma kod pacijenta da biste ustanovili da li ukazuju na neurološki poremećaj i PML.

Sumnja na PML

Dalja primena leka mora biti obustavljena dok se ne isključi postojanje PML-a.

Radi potvrde dijagnoze, preporučuju se konsultacije sa neurologom i sprovođenje dodatnih analiza, uključujući NMR (poželjno sa kontrastom), ispitivanje cerebrospinalne tečnosti na prisustvo JC virusne DNK i ponovna neurološka procena.

Dijagnostikovani PML

Primena leka MabThera mora biti trajno obustavljena.

Stabilizacija ili poboljšanje stanja primećeni su nakon oporavka imunskog sistema kod imunokompromitovanih pacijenata sa PML-om. Nepoznato je da li rana detekcija PML-a i obustavljanje terapije lekom MabThera može dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanja stanja kod pacijenata koji se leče lekom MabThera.

Infekcije

Uputite pacijenta da odmah kontaktira svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko primeti neki od sledećih znakova moguće infekcije:

- povišena telesna temperatura
- uporan kašalj
- gubitak telesne težine
- bol koji nije uzrokovan povredom
- osećaj opšte slabosti, umora ili nedostatka energije
- žareći bol tokom uriniranja.

Pacijente kod kojih se pojave znakovi infekcije nakon primene leka MabThera treba odmah pregledati i lečiti na odgovarajući način. Pre nastavka terapije lekom MabThera treba ponovo proceniti stanje pacijenta kako bi se utvrdio potencijalni rizik od infekcije, kao što je navedeno u okviru podnaslova **“Nemojte davati lek MabThera pacijentima koji”** i **“Posebno vodite računa pre nego što date lek MabThera pacijentima koji”**.

Nemojte davati lek MabThera pacijentima koji:

- su alergični na rituksimab ili bilo koju drugu komponentu leka
- su alergični na mišje proteine
- imaju aktivnu, tešku infekciju kao što je tuberkuloza, sepsa, hepatitis ili oportunistička infekcija
- su teško imunokompromitovani, npr. imaju veoma nizak nivo CD4 ili CD8

Posebno vodite računa pre nego što date lek MabThera pacijentima koji:

- imaju znake infekcije - znakovi mogu uključivati povišenu telesnu temperaturu, kašalj, glavobolju, ili osećaj opšte slabosti
- imaju aktivnu infekciju ili se leče od neke infekcije
- imaju istoriju čestih, hroničnih ili teških infekcija
- imaju ili su ikada imali virusni hepatitis ili bilo koju drugu bolest jetre
- uzimaju, ili su ranije uzimali, lekove koji mogu uticati na imunski sistem, kao što su hemioterapija ili imunosupresivni lekovi
- uzimaju ili su nedavno uzimali bilo koje druge lekove (uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta)
- su nedavno primili ili planiraju da prime vakcinu
- uzimaju terapiju za povišen krvni pritisak
- koji su trudne, planiraju trudnoću ili koji doje
- imaju kardiološke bolesti ili su primali kardiotoksičnu hemioterapiju
- imaju problema sa disanjem
- imaju kliničko stanje koje može dodatno predisponirati na ozbiljne infekcije (kao što je hipogamaglobulinemija).

Dodatne informacije

Konsultujte Sažetak karakteristika leka pre propisivanja, pripreme ili primene leka MabThera. Ukoliko imate bilo kakvih pitanja ili problema:

Pozovite

— 011/2022-800

Pošaljite email

— serbia.medinfo@roche.com

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek MabThera, na sledeće načine:

- putem telefona na broj: 011/2022-803 ili
- elektronskom poštom na e-mail adresu: serbia.drugsafety@roche.com

Lek MabThera spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka MabThera i broj primenjene serije.

Dodatni primerci materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lek MabThera:

Roche d.o.o. Beograd

Milutina Milankovića 11a, Beograd

tel: 011/2022-803, e-mail: serbia.medinfo@roche.com.

Edukativni materijal za lek MabThera dostupan je u elektronskoj formi i na sajtu ALIMS-a, u okviru podnaslova Upravljanje rizicima:

<https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbedonosne-informacije/>.

Reference

1. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;**199**:837–846.
2. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D & Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:2116–2128

Roche d.o.o.

Milutina Milankovića 11a, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/2022803 Fax 011/2607270