

UPUTSTVO ZA LEK

MabThera[®], 100 mg/10 mL, koncentrat za rastvor za infuziju
MabThera[®], 500 mg/50 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

rituksimab

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek MabThera i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek MabThera
3. Kako se primenjuje lek MabThera
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek MabThera
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek MabThera i čemu je namenjen

Šta je MabThera

Lek MabThera sadrži aktivnu supstancu "rituksimab". To je vrsta proteina koji se zove "monoklonsko antitelo". Rituksimab se vezuje za površinu jedne vrste belih krvnih zrnaca koji se zovu B limfociti. Kada se rituksimab veže za površinu ove ćelije, ćelija umire.

Zašta se koristi lek MabThera

Lek MabThera se može koristiti za lečenje nekoliko različitih stanja kod odraslih. Vaš lekar Vam može propisati lek MabThera za lečenje:

a) non-Hodgkinovog limfoma

Ovo je oboljenje limfnog tkiva (deo imunskog sistema), koje utiče na vrstu belih krvnih zrnaca koji se zovu B limfociti. Lek MabThera se može koristiti sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima koji se zovu "hemioterapija". Lek MabThera se može koristiti kao terapija održavanja tokom 2 godine po završetku inicijalne terapije, kod pacijenata koji reaguju na ovu terapiju.

b) Hronične limfocitne leukemije

Hronična limfocitna leukemija (HLL) je najčešći oblik leukemije kod odraslih. HLL zahvata određene limfocite, B ćelije, koji potiču iz kostne srži i razvijaju se u limfnim čvorovima. Pacijenti sa HLL imaju puno abnormalnih limfocita, koji se nakupljaju uglavnom u kostnoj srži i u krvi. Umnožavanje ovih abnormalnih B-limfocita je uzrok simptoma koje možete imati. Lek MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom uništava ove ćelije koje se postepeno uklanjaju iz tela biološkim procesima.

c) Reumatoidnog artritisa

Lek MabThera se koristi za lečenje reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je oboljenje zglobova. B limfociti su uključeni u simptome koje možete imati. Lek MabThera se koristi za lečenje reumatoidnog artritisa kod ljudi koji su već isprobali neke druge lekove koji su prestali da deluju, nisu dovoljno dobro delovali ili su izazivali neželjene efekte. Lek MabThera se obično uzima u kombinaciji sa drugim lekom koji se zove metotreksat.

Lek MabThera usporava oštećenje vaših zglobova izazvano reumatoidnim artritismom, i poboljšava vašu sposobnost da obavljate svakodnevne aktivnosti.

Najbolji odgovor na lečenje lekom MabThera pokazali su oni pacijenti čiji je laboratorijski nalaz krvi bio pozitivan na reumatoidni faktor (RF) i/ili antitela na ciklične citrulinisane peptide (anti-CCP). Oba ova nalaza su obično pozitivna kod reumatoidnog artritisa i pomažu da se potvrdi dijagnoza.

d) Granulomatoze sa poliangiitismom ili mikroskopskog poliangiitisa

Lek MabThera se koristi da indukuje remisiju granulomatoze sa poliangiitismom (ranije nazivana *Wegenerova* granulomatoza) ili mikroskopskog poliangiitisa, kada se uzima u kombinaciji sa kortikosteroidima. Granulomatoza sa poliangiitismom i mikroskopski poliangiitis su dva oblika zapaljenja krvnih sudova koji uglavnom pogađaju pluća i bubrege, ali mogu zahvatiti i druge organe. B limfociti se smatraju uzročnicima ovih stanja.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek MabThera

Lek MabThera ne smete primati ako:

- ste preosetljivi na rituksimab, na druge proteine koji su slični rituksimabu ili na bilo koji od sastojaka ovog leka (navedenih u delu 6).
- trenutno imate ozbiljnu aktivnu infekciju
- imate oslabljen imunski sistem.

- imate tešku slabost srca ili tešku nekontrolisanu bolest srca i bolujete od reumatoidnog artritisa, granulomatoze sa poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa.

Nemojte da primite lek MabThera ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas. Ukoliko niste sigurni, razgovarajte sa vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom, pre nego što počnete terapiju lekom MabThera.

Upozorenja i mere opreza

Pre nego što započnete terapiju lekom MabThera, recite svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri:

- ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju virusom hepatitisa. U nekim slučajevima lek MabThera može da izazove ponovnu aktivaciju hepatitisa B, što u veoma retkim slučajevima može dovesti do smrtnog ishoda. Pacijente koji su ranije imali hepatitis B će njihov lekar pažljivo pregledati da utvrdi eventualno postojanje znakova aktivnog hepatitisa B.
- ako ste ikada imali problema sa srcem (anginu pectoris, osećaj lupanja srca ili srčanu slabost) ili ste patili od problema sa disanjem.

Ukoliko se bilo šta odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre početka terapije lekom MabThera. Možda je neophodno da Vaš lekar posebno obrati pažnju na Vas tokom terapije lekom MabThera.

Ako imate reumatoidni artritis, granulomatozu sa poliangiitisom ili mikroskopski poliangiitis svom lekaru takođe recite:

- ako smatrate da možda imate neku infekciju, čak i sasvim blagu, kao što je nazeb. Čelije na koje deluje lek MabThera pomažu u borbi protiv infekcija, pa zbog toga treba da sačekate da infekcija prođe pre nego što primite lek MabThera. Isto tako, molimo Vas da svom lekaru kažete ako ste u prošlosti imali veliki broj infekcija ili ako patite od teških infekcija.
- ako smatrate da Vam je u bliskoj budućnosti potrebna vakcinacija, uključujući i vakcinacije neophodne za putovanje u inostranstvo. Neke vakcine se ne smeju davati istovremeno kad i lek MabThera ili mesecima pošto primite lek MabThera. Vaš lekar će proveriti da li treba da se vakcinišete pre nego što primite lek MabThera.

Deca i adolescenti

Obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre nego što primite ovaj lek ako ste Vi ili Vaše dete mlađi od 18 godina. Naime, nema mnogo informacija o primeni leka MabThera kod dece i mladih osoba.

Drugi lekovi i lek MabThera

Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste donedavno uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. Ovo uključuje i lekove koji se dobijaju bez lekarskog recepta i biljne lekove. To je važno jer lek MabThera može da utiče na način delovanja nekih lekova. Isto tako neki lekovi mogu uticati na način delovanja leka MabThera.

Posebno je važno da kažete lekaru:

- ako uzimate lekove za lečenje visokog krvnog pritiska. Možda nećete smeti da uzimate te lekove 12 sati pre primene leka MabThera, zato što nekim pacijentima može pasti krvni pritisak tokom primene leka MabThera.
- ako ste ikada uzimali lekove koji mogu da utiču na imunski sistem - kao što su hemioterapija ili lekovi koji smanjuju odgovor imunskog sistema (imunosupresivi).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre nego što primite lek MabThera.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek. To je potrebno zato što lek MabThera može da prođe kroz posteljicu i naškodi bebi.

Ako ste u periodu kada možete da ostanete trudni, Vi i Vaš partner morate da koristite efikasnu metodu kontracepcije tokom lečenja lekom MabThera. Morate to činiti i još 12 meseci nakon poslednje primene leka MabThera.

Ne smete da dojite dete tokom lečenja lekom MabThera i još 12 meseci nakon poslednje primene leka jer lek MabThera može da pređe u majčino mleko.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nije poznato da li lek MabThera utiče na Vašu sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

Lek MabThera sadrži natrijum

Lek MabThera, 100 mg/10 mL, sadrži 2,3 mmol (ili 52,6 mg) natrijuma po bočici sa 10 mL rastvora.

Lek MabThera, 500 mg/50 mL, sadrži 11,5 mmol (ili 263,2 mg) natrijuma po bočici sa 50 mL rastvora.

Uzmite ovo u obzir ukoliko ste na dijati sa niskim unosom natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek MabThera

Lek MabThera će Vam primenit Vaš lekar ili medicinska sestra koji imaju iskustva sa primenom ove vrste lekova. Dok primete lek MabThera, pažljivo će Vas posmatrati za slučaj da tokom ove infuzije razvijete bilo kakva neželjena dejstva.

Lek MabThera će Vam uvek biti primenjen kao infuzija koja se „ukapava“ direktno u Vašu venu (intravenska infuzija).

Lekovi koji se daju pre svake infuzije leka MabThera

Pre infuzije leka MabThera, dobićete druge lekove (premedikacija), koji će sprečiti ili ublažiti moguća neželjena dejstva.

Koliko dugo i koliko često ćete dobijati terapiju

a) Ako se lečite od non-Hodgkinovog limfoma

- *Ako se lečite samo lekom MabThera*, primaćete ovu infuziju jednom nedeljno tokom četiri nedelje. Moguće je ponavljati ove terapijske cikluse leka MabThera.
- *Ako se lečite lekom MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom*, primaćete infuziju leka MabThera istoga dana kada i hemioterapiju, koja se obično daje 8 puta u razmacima od 3 nedelje.
- Ako ste reagovali dobro na terapiju, moguće je da ćete nastaviti terapiju lekom MabThera kao terapiju održavanja svaka dva do tri meseca tokom 2 godine. Vaš lekar može da promeni ovaj način terapije u zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju.

b) Ako se lečite od hronične limfocitne leukemije

Kada se lečite lekom MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom, dobijaćete infuzije leka MabThera nultog dana prvog ciklusa, a potom prvog dana svakog od ukupno 6 ciklusa. Svaki ciklus traje 28 dana. Hemioterapiju treba dati nakon infuzije leka MabThera. Vaš lekar će odlučiti da li je potrebno da dobijate istovremeno suportivnu terapiju.

c) Ako se lečite od reumatoidnog artritisa

Svaki terapijski ciklus se sastoji od dve odvojene infuzije koje se daju u razmaku od 2 nedelje. Moguće je ponavljati ove terapijske cikluse. Zavisno od znakova i simptoma Vaše bolesti, Vaš lekar će odlučiti kada treba da primite još leka MabThera. Ovo može biti i za nekoliko meseci.

d) Ako se lečite od granulomatoze sa poliangiitismom ili mikroskopskog poliangiitisa

Terapija lekom MabThera podrazumeva četiri posebne infuzije koje se daju u razmacima od nedelju dana. Pre započinjanja terapije lekom MabThera obično se daju injekcije kortikosteroida. Vaš lekar može u bilo kom trenutku da propiše oralne kortikosteroide za lečenje Vaše bolesti.

Ukoliko imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Najveći broj neželjenih dejstava su blaga do umerena, ali neka mogu biti teška i iziskivati terapiju. U retkim slučajevima neke od tih reakcija imale su smrtni ishod.

Reakcije na infuziju

Tokom ili u prva dva sata nakon prve infuzije možete dobiti povišenu temperaturu, jezu i drhtavicu. Ređe se dešava da se kod nekih pacijenata pojavi bol na mestu primene, plikovi ili svrab po koži, mučnina, umor, glavobolja, problemi s disanjem, otečenost grla ili jezika, svrab u nosu ili curenje iz nosa, povraćanje, crvenilo praćeno osećajem vrućine ili osećaj lupanja srca, srčani udar ili nizak broj krvnih pločica (trombocita). Ako imate srčanu bolest ili anginu pektoris, ove reakcije se mogu pogoršati. Ako dođe do razvoja ovih simptoma, **to odmah kažite osobi koja Vam daje infuziju**, jer to može da znači da infuziju treba usporiti ili prekinuti. Može Vam biti potrebna dodatna terapija lekovima kao što su antihistaminici ili paracetamol. Kada se ovi simptomi povuku ili ublaže, infuzija se može nastaviti. Manja je verovatnoća da će se ovi simptomi pojaviti posle druge infuzije. Vaš doktor će možda odlučiti da ne nastavi sa terapijom lekom MabThera ukoliko razvijete ozbiljnu reakciju na infuziju.

Infekcije

Odmah recite svom lekaru ukoliko se pojave znaci infekcije kao što su:

- povišena telesna temperatura, kašalj, bol u grlu, osećaj bolnog peckanja dok mokrite, ili ako počnete da osećate slabost ili da se generalno osećate loše,
- ukoliko imate problem sa pamćenjem ili probleme sa razmišljanjem, poteškoće pri kretanju ili gubitak vida - ovo može bit zbog pojave veoma retke, teške infekcije mozga, koja se može završiti smrtnim ishodom (progresivna multifokalna leukoencefalopatija, PML).

Nakon terapije lekom MabThera možete lakše dobiti infekciju. Često su to nazebi, ali su zabeleženi i slučajevi upale pluća ili infekcije mokraćnih puteva. One su navedene ispod u odeljku „**Druga neželjena dejstva**”.

Ako se lečite od reumatoidnog artritisa, ovu informaciju ćete naći u kartici za upozorenje za pacijenta koju ste dobili od svog lekara. Važno je da ovu karticu čuvate i pokažete svom partneru ili staratelju.

Reakcije na koži

Veoma retko mogu se javiti teška stanja sa plikovima na koži, koja mogu ugroziti život. Crvenilo, često udruženo sa plikovima, može se javiti na koži ili mukoznim membranama, kao što su usta, genitalna područja ili očni kapci, a može biti prisutna i groznica. **Odmah recite svom lekaru ukoliko primetite neke od ovih simptoma.**

Druga neželjena dejstva

a) Ako se lečite od non-Hodgkinovog limfoma ili hronične limfocitne leukemije

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- bakterijske ili virusne infekcije, bronhitis
- mali broj belih krvnih zrnaca, sa ili bez povišene temperature, ili krvnih pločica u krvi
- mučnina
- delimičan gubitak kose, drhtavica, glavobolja
- oslabljen imunitet – posledica niskog nivoa antitela zvanih „imunoglobulini“ (IgG) u krvi; imunoglobulini pomažu u zaštiti od infekcije.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije krvi (sepsa), zapaljenje pluća, herpes zoster, prehlada, infekcije bronhija, gljivične infekcije, infekcije nepoznatog uzroka, zapaljenje sinusa, hepatitis B.
- nizak broj crvenih krvnih zrnaca (anemija), nizak broj svih krvnih ćelija.
- alergijske reakcije (preosetljivost)
- visoka koncentracija šećera u krvi, gubitak telesne mase, oticanje lica i tela, povišene vrednosti enzima (LDH) u krvi, niska koncentracija kalcijuma u krvi.
- neuobičajeni osećaj na koži, kao što je utrnulost, trnci, bockanje, žarenje, osećaj mravinjanja, smanjen osećaj dodira
- nemir, teškoće sa uspaljivanjem
- jako crvenilo u licu i na drugim delovima kože kao posledica proširenja krvnih sudova
- osećaj vrtoglavice ili napetosti
- pojačano lučenje suza, problemi sa suznim kanalima, zapaljenje oka (konjunktivitis)
- zvonjava u ušima, bol u uhu
- srčane tegobe - kao što su srčani udar, nepravilni ili ubrzani otkucaji srca
- visok ili nizak krvni pritisak (pad krvnog pritiska posebno nakon podizanja u uspravan položaj)
- stezanje mišića u disajnim putevima koje uzrokuje zviždanje pri disanju (bronhospazam), zapaljenje, nadražnost pluća, grla ili sinusa, nedostatak daha, curenje iz nosa
- povraćanje, proliv, bol u trbuhu, nadražnost ili pojava rana u grlu i ustima, otežano gutanje, zatvor, probavne tegobe
- poremećaji u ishrani, nedovoljan unos hrane koji dovodi do gubitka telesne mase.
- koprivnjača, pojačano znojenje, noćno znojenje.
- problemi sa mišićima- kao što je napetost u mišićima, bol u zglobovima ili mišićima, bol u vratu i leđima
- opšta nelagodnost, uznemirenost ili umor, drhtanje, znakovi gripa
- slabljenje funkcije više organa..

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji primaju lek):

- problemi sa zgrušavanjem krvi, smanjeno stvaranje crvenih krvnih ćelija i pojačano uništavanje crvenih krvnih ćelija (aplastična hemolitička anemija), otečeni ili uvećani limfni čvorovi
- loše raspoloženje i gubitak interesovanja ili zadovoljstva u obavljanju aktivnosti, nervoza
- problem sa osećajem ukusa - poput promena u ukusu
- srčane tegobe - kao što su usporeno kucanje srca ili bol u grudima (angina)
- astma, dotok premale količine kiseonika u organe
- oticanje trbuha.

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 000 pacijenata koji primaju lek):

- kratkotrajno povećanje broja nekih vrsta antitela u krvi (imunoglobulina - IgM), hemijski poremećaji krvi uzrokovani raspadanjem umirućih ćelija raka
- oštećenje nerava u rukama i nogama, paraliza lica
- srčana slabost
- zapaljenje krvnih sudova, uključujući one koje izazivaju kožne simptome
- slabost disanja
- oštećenje zidova creva (perforacija)
- teški problemi sa kožom uz stvaranje mehurića na koži koji mogu biti opasni po život. Crvenilo, često udruženo sa plikovima, može se javiti na koži ili sluznicama, kao što su usta, genitalna područja ili očni kapci, a može biti prisutna i groznica.
- slabost bubrega
- težak gubitak vida

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- smanjenje broja belih krvnih ćelija koje ne nastupa odmah

- smanjenje broja krvnih pločica neposredno nakon infuzije – može se povući, ali u retkim slučajevima može imati i smrtni ishod
- gubitak sluha, gubitak drugih čula

b) Ako se lečite od reumatoidnog artritisa

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- infekcije kao što je zapaljenje pluća (bakterijska)
- bol pri mokrenju (infekcija mokraćnih puteva)
- alergijske reakcije koje se najčešće javljaju tokom infuzije, ali mogu se javiti do 24 časa nakon infuzije
- promene u krvnom pritisku, mučnina, osip, groznica, svrab, curenje iz nosa ili zapušten nos i kihanje, drhtavica, ubrzan rad srca i osećaj umora.
- glavobolja
- promene u laboratorijskim testovima koje sprovodi Vaš lekar. Ovo uključuje smanjenje količine nekih specifičnih proteina u krvi (imunoglobulina), koji služe za odbranu od infekcije.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije kao što je zapaljenje bronhijalne tube (bronhitis)
- osećaj punoće ili probadajući bol iza nosa, obraza i očiju (sinuzitis), bol u stomaku, povraćanje i proliv, problemi sa disanjem
- gljivična infekcija stopala (atletsko stopalo)
- visok nivo holesterola u krvi
- abnormalne osećaji na koži kao što su trnjenje, peckanje, bockanje i pečenje, išijas, migrena, vrtoglavica
- gubitak kose
- anksioznost, depresija
- problemi sa varenjem, proliv, gorušica, iritacija i/ili pojava ranica u grlu i ustima
- bol u stomaku, leđima, mišićima i/ili zglobovima.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji primaju lek):

- prekomerno zadržavanje tečnosti u licu i telu
- zapaljenje, iritacija i/ili napetost pluća i grla, kašalj
- reakcije na koži koje uključuju koprivnjaču, svrab i osip
- alergijske reakcije koje uključuju zviždanje u grudima i nedostatak daha, oticanje lica i jezika, kolaps.

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 000 pacijenata koji primaju lek):

- grupa simptoma koji se javljaju u roku od nekoliko nedelja nakon infuzije leka MabThera, a koji uključuju alergijske reakcije kao što su osip, svrab, bol u zglobovima, otok limfnih žlezda i groznicu.
- teški problemi sa kožom uz stvaranje mehurića na koži koji mogu biti opasni po život. Crvenilo, često udruženo sa plikovima, može se javiti na koži ili sluznicama, kao što su usta, genitalna područja ili očni kapci, a može biti prisutna i groznica.

Ostali retko prijavljivani neželjena dejstvavaleka MabThera uključuju smanjen broj belih krvnih zrnaca u krvi (neutrofila) koji služe za odbranu od infekcije. Neke infekcije mogu biti teške (molimo pogledati informacije u odeljku **Infekcije** u ovom delu Uputstva).

c) Ako se lečite od granulomatoze sa poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji primaju lek):

- infekcije, kao što su infekcije grudnog koša, infekcije mokraćnih puteva (bol prilikom mokrenja), prehlade i infekcije herpesom.
- alergijske reakcije koje se najčešće javljaju prilikom infuzije, ali se mogu javiti i do 24 sata nakon infuzije.
- proliv

- kašalj i nedostatak daha
- krvarenje iz nosa
- povišen krvni pritisak
- bol u zglobovima ili leđima
- trzaji i drhtanje mišića
- vrtoglavica
- tremor (drhtavica, često drhtanje ruku)
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- otok šaka i stopala.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji primaju lek):

- loše varenje
- zatvor
- osip kože, uključujući akne ili mrlje
- crvenilo praćeno osećajem vrućine ili crvenilo kože
- zapašen nos
- napeti i bolni mišići
- bol u mišićima ili u šakama i stopalima
- nizak broj crvenih krvnih zrnaca (anemija)
- nizak broj krvnih pločica
- povećanje nivoa kalijuma u krvi
- promene u srčanom ritmu ili ubrzanje srčanog rada

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji primaju lek):

- pojavu teških plikova po koži, koji mogu ugroziti život. Crvenilo, često udruženo sa plikovima, može se javiti na koži ili sluznicama, kao što su usta, genitalna područja ili očni kapci, a može biti prisutna i groznica.
- ponovnu pojavu hepatitis B infekcije.

Lek MabThera može da dovede do promena u laboratorijskim nalazima koje sprovodi Vaš lekar.

Ako lek MabThera uzimate sa drugim lekovima, neka od neželjenih dejstava mogu biti i posledica uzimanja tih drugih lekova.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek MabThera

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na spoljašnjem pakovanju nakon: "Važi do". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C). Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek MabThera

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/10 mL:

- Aktivna supstanca leka MabThera zove se rituksimab.
- Bočica od 10 mL sadrži 100 mg rituksimaba (10mg/mL).
- Pomoćne supstance su: natrijum-citrat, dihidrat, polisorbit 80, natrijum-hlorid, natrijum-hidroksid, hlorovodonična kiselina i voda za injekcije.

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 500 mg/50 mL:

- Aktivna supstanca leka MabThera zove se rituksimab.
- Bočica od 50 mL sadrži 500 mg rituksimaba (10 mg/mL).
- Pomoćne supstance su: natrijum-citrat, dihidrat, polisorbit 80, natrijum-hlorid, natrijum-hidroksid, hlorovodonična kiselina i voda za injekcije.

Kako izgleda lek MabThera i sadržaj pakovanja

MabThera je bistar do opalescentan, bezbojan do slabo žućkast rastvor, koji se u prometu nalazi u obliku koncentrata za rastvor za infuziju.

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/10 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od prozirnog stakla tipa I sa zatvaračem od butil gume i sa sadržajem 100 mg rituksimaba u 10 mL. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 bočice i Uputstvom za lek.

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 500 mg/50 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od prozirnog stakla tipa I sa zatvaračem od butil gume i sa sadržajem 500 mg rituksimaba u 50 mL. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 1 bočicom i Uputstvom za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

ROCHE D.O.O. BEOGRAD,
Milutina Milankovića 11a,
11070 Novi Beograd,
Srbija

Proizvođač:

1. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH,
Sandhofer Strasse 116,
Mannheim, Nemačka
2. F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD,
Kaiseraugst, Wurmisweg,
Švajcarska

3. ROCHE PHARMA AG,
Emil-Barell-Strasse 1,
Grenzach-Wyhlen,
Nemačka

U štampanom Uputstvu za lek u konkretnom pakovanju leka mora se jasno označiti onaj proizvođač koji je odgovoran za puštanje upravo te serije leka o kojoj se radi, odnosno potrebno je navesti samo tog proizvođača, a ostale izostaviti.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Novembar 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/10 mL: 515-01-04957-17-001 od 23.11.2018. godine

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 500 mg/50 mL: 515-01-04958-17-001 od 23.11.2018. godine

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM
STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek MabThera je indikovano za primenu kod odraslih u sledećim indikacijama:

Non-Hodgkinov limfom (NHL)

Lek MabThera je indikovano za lečenje prethodno nelečenih pacijenata u stadijumu III-IV folikularnog limfoma u kombinaciji sa hemioterapijom.

Lek MabThera je kao terapija održavanja indikovano za pacijente sa folikularnim limfomom koji odgovaraju na indukcionu terapiju.

Lek MabThera je indikovano kao monoterapija za lečenje pacijenata u stadijumu III-IV folikularnog limfoma koji su rezistentni na hemioterapiju ili su u fazi drugog ili još kasnijeg relapsa posle hemioterapije.

Lek MabThera je indikovano za lečenje pacijenata sa CD20 pozitivnim difuznim non-Hodgkinovim limfomom krupnih B ćelija u kombinaciji sa CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) hemioterapijom.

Hronična limfocitna leukemija (HLL)

Lek MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom je indikovano za lečenje pacijenata sa prethodno nelečenom ili relapsnom/refraktarnom hroničnom limfocitnom leukemijom.

Dostupni su samo ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata prethodno lečenih monoklonskim antitelima uključujući i lek MabThera, kao i kod pacijenata refraktarnih na prethodnu kombinovanu terapiju leka MabThera sa hemioterapijom.

Videti odeljak *Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka* za dodatne informacije.

Reumatoidni artritis

Lek MabThera je u kombinaciji sa metotreksatom indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa teškim aktivnim reumatoidnim artritisom koji ili nisu adekvatno reagovali, ili nisu podnosili druge antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti (DMARD), uključujući i jednu ili više terapija inhibitorima faktora nekroze tumora (TNF).

Pokazano je da lek MabThera smanjuje progresiju oštećenja zglobova, merenu radiografski, i da unapređuje fizičku funkciju, kada se daje u kombinaciji sa metotreksatom.

Granulomatoza sa poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

Lek MabThera je, u kombinaciji sa glukokortikoidima, indikovano za indukciju remisije kod odraslih pacijenata sa teškom aktivnom granulomatozom sa poliangiitisom (*Wegener-ova granulomatoza*) (GPA) i mikroskopskim poliangiitisom (MPA).

Doziranje i način primene

Lek MabThera treba primenjivati pod strogim nadzorom iskusnog lekara, i u bolničkom okruženju gde su odmah dostupni svi uređaji za reanimaciju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Premedikaciju antipireticima i antihistaminicima, kao što su paracetamol i difenhidramin, treba uvek primeniti pre svake primene leka MabThera.

Kod pacijenata sa dijagnozom non-Hodgkinovog limfoma i hronične limfocitne leukemije, treba razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ukoliko se lek MabThera ne primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom koja sadži glukokortikoide.

Kod pacijenata sa dijagnozom reumatoidnog artritisa, premedikacija metilprednizolonom (100 mg i.v.) treba biti završena 30 minuta pre infuzije leka MabThera, kako bi se smanjila verovatnoća i ozbiljnost reakcija na infuziju.

Kod pacijenata sa dijagnozom granulomatoze sa poliangiitisom (*Wegener-ova granulomatoza*) ili mikroskopskim poliangiitisom, preporučuje se premedikacija metilprednizolonom, primenjena intravenski tokom 1-3 dana u dozi od 1000 mg dnevno, pre prve infuzije leka MabThera (poslednja doza metilprednizolona može biti primenjena istog dana kada i prva infuzija leka MabThera). Zatim se daje oralno prednizon 1 mg/kg/dnevno (ne više od 80 mg/dnevno i što je brže moguće smanjivati dozu shodno kliničkim potrebama) tokom i posle terapije lekom MabThera.

Doziranje

Veoma je važno da se proveriti spoljašnje i unutrašnje pakovanje leka, kako bi se pacijentu uvek dala propisana formulacija leka MabThera (intravenska ili supkutana formulacija).

Non-Hodgkinov limfom

Folikularni non-Hodgkinov limfom

Kombinovana terapija

Preporučena doza leka MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom za početak lečenja pacijenata sa prethodno nelečenim ili relapsnim/refraktarnim folikularnim limfomom iznosi 375 mg/m² telesne površine po ciklusu, tokom najviše 8 ciklusa.

Lek MabThera se primenjuje prvog dana svakog ciklusa hemioterapije, nakon i.v. primene glukokortikoidne komponente hemioterapije, ako je predviđena.

Terapija održavanja

- Prethodno nelečeni folikularni limfom

Preporučena doza leka MabThera kada se koristi kao terapija održavanja kod pacijenata sa prethodno nelečenim folikularnim limfomom koji su odgovorili na indukcionu terapiju je 375 mg/m² telesne površine, jednom na svaka dva meseca (počevši dva meseca nakon poslednje doze indukcione terapije) do progresije bolesti ili najviše do dve godine (ukupno 12 infuzija).

- Relapsni/refraktarni folikularni limfom

Preporučena doza leka MabThera kada se koristi kao terapija održavanja pacijenata sa relapsnim/refraktarnim folikularnim limfomom, koji su odgovorili na indukcionu terapiju iznosi 375 mg/m² telesne površine, jednom na svaka tri meseca (počevši tri meseca nakon poslednje doze indukcione terapije) sve do progresije bolesti ili najviše do dve godine (ukupno 8 infuzija).

Monoterapija

- Relapsni/refraktarni folikularni limfom

Preporučena doza leka MabThera kada se primenjuje kao monoterapija pri indukcionoj terapiji odraslih pacijenata sa folikularnim limfomom stadijuma III-IV koji su hemioresistentni ili su u drugom ili kasnijem relapsu nakon hemioterapije je 375 mg/m² telesne površine, koja se primenjuje u vidu i.v. infuzije jednom nedeljno u toku četiri nedelje.

Kod ponovne primene leka MabThera kao monoterapije kod pacijenata sa relapsnim/refraktarnim folikularnim limfomom, a koji su odgovorili na prethodno lečenje lekom MabThera u vidu monoterapije, preporučena doza iznosi 375 mg/m² telesne površine, primenjene u obliku intravenske infuzije jednom nedeljno u trajanju od četiri nedelje (videti odeljak *Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Difuzni non-Hodgkinov limfom krupnih B ćelija

Lek MabThera treba da se koristi u kombinaciji sa CHOP hemioterapijom. Preporučena doza leka MabThera iznosi 375 mg/m² telesne površine, i primenjuje se prvog dana svakog od 8 ciklusa hemioterapije nakon i.v. primene glukokortikoidne komponente CHOP protokola. Bezbednost i efikasnost leka MabThera nisu utvrđeni u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim protokolima u ovoj indikaciji.

Prilagođavanja doze tokom lečenja

Ne preporučuje se smanjivanje doze leka MabThera. Kada se lek MabThera primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom, potrebno je primeniti standardno smanjivanje doza hemioterapijskih lekova.

Hronična limfocitna leukemija

Kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom preporučena je profilaksa adekvatnom hidratacijom i primenom urikostatika 48 sati pre početka terapije, da bi se smanjio rizik od nastanka sindroma lize tumora. Kod pacijenata sa HLL čiji je broj limfocita > 25 x 10⁹/L preporučuje se intravenska primena 100 mg prednizona/prednizolona neposredno pre infuzije leka MabThera, da bi se smanjila učestalost i ozbiljnost akutne infuzione reakcije i/ili sindroma oslobađanja citokina.

Preporučena doza leka MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom za prethodno nelečene i relaps/refraktarne pacijente je 375 mg/m² telesne površine nultog dana prvog terapijskog ciklusa, a potom 500 mg/m² telesne površine prvog dana svakog sledećeg od ukupno 6 ciklusa. Hemioterapiju treba primeniti nakon primene infuzije leka MabThera.

Reumatoidni artritis

Pacijenti lečeni lekom MabThera moraju dobiti karticu sa upozorenjima za pacijenta uz svaku infuziju.

Jedan ciklus primene leka MabThera sastoji se od dve intravenske infuzije po 1000 mg. Preporučena doza leka MabThera iznosi 1000 mg primenjeno i.v. infuzijom posle čega sledi drugih 1000 mg intravenskom infuzijom nakon dve nedelje.

Potrebu za daljim ciklusima lečenja je potrebno proceniti 24 nedelje nakon prethodnog ciklusa. Ciklus lečenja treba ponoviti ako je i dalje prisutna aktivna bolest, u suprotnom ciklus lečenja treba odložiti dok se bolest ponovo ne aktivira.

Dostupni podaci ukazuju da se klinički odgovor obično postigne nakon 16–24 nedelje nakon primene inicijalnog ciklusa lečenja. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti kod pacijenata koji ne pokazuju odgovor na terapiju u ovom vremenskom periodu.

Granulomatoza sa poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

Pacijenti lečeni lekom MabThera moraju dobiti karticu sa upozorenjima za pacijenata uz svaku infuziju.

Preporučena doza leka MabThera za indukciju remisije granulomatoze sa poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa je 375 mg/m² telesne površine, koja se primenjuje u vidu intravenske infuzije jednom nedeljno, tokom 4 nedelje (ukupno četiri infuzije).

Kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom ili mikroskopskim poliangiitisom preporučuje se profilaksa pneumonije uzokovane *Pneumocystis jiroveci* (PCP) tokom i nakon terapije lekom MabThera.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka MabThera kod dece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Pacijenti starijeg životnog doba

Kod pacijenata starijeg životnog doba (>65 godina starosti) nije potrebno podešavanje doze.

Način primene

Pripremljeni rastvor leka MabThera treba primeniti kao i.v. infuziju kroz posebnu infuzionu liniju. Pripremljeni rastvori za infuziju se ne smeju primenjivati u vidu brze i.v. injekcije, niti bolusa.

Pacijente treba strogo nadgledati zbog mogućnosti pojave sindroma oslobađanja citokina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Pacijentima koji razviju simptome teških reakcija, posebno teške dispneje, bronhospazma ili hipoksije, treba odmah prekinuti primenu infuzije. Pacijente sa non-Hodgkinovim limfomom tada treba pregledati da se identifikuju simptomi sindroma lize tumora, što uključuje odgovarajuće laboratorijske analize i radiološko snimanje grudnog koša radi otkrivanja moguće plućne infiltracije. Infuzija se ne sme ponovo započinjati ni kod jednog pacijenta, dok se svi simptomi potpuno ne povuku, dok ne dođe do normalizacije laboratorijskih parametara i rendgenskih nalaza grudnog koša. Tada se može nastaviti infuzija, ali brzinom koja iznosi najviše polovinu brzine prethodne infuzije. Ako se i drugi put pojave iste teške reakcije, odluku o potpunom prekidu ove terapije treba doneti posle ozbiljnog razmatranja okolnosti svakog pojedinog slučaja.

Blage do umerene reakcije povezane sa infuzijom (videti odeljak *Neželjena dejstva*) obično se povlače nakon smanjenja brzine infuzije. Brzina infuzije može da se poveća po ublažavanju simptoma.

Prva infuzija

Preporučena inicijalna brzina infuzije je 50 mg/čas; nakon prvih 30 minuta, može se povećavati za po 50 mg/čas na svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/čas.

Naredne infuzije

Sve indikacije

Naredne doze leka MabThera mogu se primeniti infuzijom čija je početna brzina 100 mg/čas, a potom se brzina može povećavati za po 100 mg/čas svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/čas.

Samo za indikaciju reumatoidni artritis

Alternativni raspored primene daljih infuzija većom brzinom:

Ukoliko kod pacijenta nije došlo do pojave ozbiljne reakcije vezane za infuziju, tokom inicijalne i svake naredne infuzije u dozi od 1000 mg leka MabThera, prema standardnom rasporedu primene, druga i svaka naredna infuzija se može primeniti i većom brzinom u istoj koncentraciji kao i u prethodnim infuzijama (4 mg/mL u zapremini od 250 mL). Početna brzina infuzije je 250 mg/sat tokom prvih 30 minuta, a zatim 600 mg/sat narednih 90 minuta. Ukoliko pacijent dobro podnosi bržu infuziju, opisani raspored se može primeniti i u narednim infuzijama.

Kod pacijenata koji imaju klinički značajne kardiovaskularne bolesti, uključujući i aritmije, ili su ranije imali ozbiljnu reakciju vezanu za infuziju tokom prethodne terapije nekim biološkim lekom ili rituksimabom, ne treba primenjivati bržu infuziju.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za primenu kod non-Hodgkinovog limfoma i hronične limfocitne leukemije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili mišje proteine ili bilo koju od pomoćnih supstancinavedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Aktivne, teške infekcije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijenti u teškom imunokompromitovanom stanju.

Kontraindikacije za primenu kod reumatoidnog artritisa, granulomatoze sa poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa.

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili mišje proteine ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Aktivne, teške infekcije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijenti u teškom imunokompromitovanom stanju.

Teška srčana insuficijencija (klasa IV po klasifikaciji New York Heart Association) ili teška, nekontrolisana bolest srca (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* za druga kardiovaskularna oboljenja)

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, u medicinskom kartonu pacijenta potrebno je da bude jasno navedeno zaštićeno ime i broj serije leka.

Pomoćne supstance:

Lek MabThera, 100 mg/10 mL, sadrži 2,3 mmol (ili 52,6 mg) natrijuma po bočici sa 10 mL rastvora.

Lek MabThera, 500 mg/50 mL, sadrži 11,5 mmol (ili 263,2 mg) natrijuma po bočici sa 50 mL rastvora.

Ovo je potrebno uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Svi pacijenti sa reumatoidnim artritismom, granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom koji se leče lekom MabThera moraju uz svaku infuziju dobiti karticu sa upozorenjima za pacijenata. Kartica sadrži važne informacije o bezbednosti za pacijenta, koje se tiču potencijalnog rizika od infekcija, uključujući i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML).

Nakon primene leka MabThera prijavljeni su veoma retki slučajevi PML sa smrtnim ishodom. Pacijente treba pratiti u redovnim intervalima zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu da ukazuju na PML. Ukoliko se posumnja na pojavu PML, dalja primena leka mora biti obustavljena dok se ne isključi PML. Lekar treba da pregleda pacijenta kako bi utvrdio da li simptomi ukazuju na neurološki poremećaj, i, ukoliko je tako, da li ti simptomi možda ukazuju na PML. Treba razmotriti konsultacije sa neurologom ukoliko je klinički indikovano.

Ukoliko postoji bilo kakva sumnja, treba razmotriti dalju procenu, uključujući i NMR, po mogućstvu sa kontrastnim sredstvom, ispitivanje cerebrospinalne tečnosti (CSF) na JC virusnu DNK i ponavljanje neuroloških ispitivanja.

Lekar treba da bude posebno obazriv u pogledu simptoma koji ukazuju na PML, koje pacijent ne mora da primeti (npr. kognitivni, neurološki i psihijatrijski simptomi). Pacijentima treba takođe savetovati da obaveste svoje partnere ili negovatelje o svom lečenju, s obzirom na to da oni mogu da uoče simptome kojih pacijent ne mora da bude svestan.

Ako pacijent razvije PML, dalja terapija lekom MabThera mora biti trajno obustavljena.

Nakon oporavka imunog sistema kod imunokompromitovanih pacijenata sa PML, zabeležena je stabilizacija ili poboljšanje stanja. Ostaje nepoznato da li rana detekcija PML i obustavljanje terapije lekom MabThera može dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanja stanja.

Non-Hodgkinov limfom i hronična limfocitna leukemija

Reakcije na infuziju

Primena leka MabThera praćena je reakcijama vezanim za infuziju koje mogu biti povezane sa oslobađanjem citokina i/ili drugih hemijskih medijatora. Moguće je da se sindrom oslobađanja citokina klinički ne razlikuje od akutne reakcije preosetljivosti.

Grupa reakcija koje uključuju sindrom oslobađanja citokina, sindrom lize tumora kao i anafilaktičke i reakcije preosetljivosti je opisana u daljem tekstu. One nisu specifično vezane za način primene leka MabThera i mogu se javiti kod obe formulacije.

Ozbiljne reakcije vezane za infuziju sa smrtnim ishodom, prijavljene su tokom postmarketinškog praćenja intravenske upotrebe leka MabThera. Vreme do pojave reakcije je bilo 30 minuta do 2 sata nakon početka prve intravenske infuzije leka MabThera. Reakcije su karakterisale pojave vezane za funkciju pluća i u nekim slučajevima su uključivale brzu lizu tumora kao i simptome sindroma lize tumora uz povišenu temperaturu, drhtavicu, ukočenost, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Teški oblik sindroma oslobađanja citokina se odlikuje teškom dispnejom, često praćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz povišenu temperaturu, drhtavicu, ukočenost, urtikariju i angioedem. Ovaj sindrom može da bude povezan sa nekim osobinama sindroma lize tumora kao što su hiperurikemija, hiperkalijemija, hipokalcijemija, hiperfosfatemija, akutna bubrežna insuficijencija, povišeni LDH, a može biti povezan i sa akutnom respiratornom insuficijencijom i smrću. Akutna respiratorna insuficijencija može biti praćena događajima kao što su plućna intersticijalna infiltracija ili edem pluća, koji je vidljiv na rendgenskom snimku. Ovaj sindrom se često manifestuje u roku od jednog do dva sata nakon početka primene prve infuzije. Pacijenti sa respiratornom insuficijencijom ili tumorskim infiltratom na plućima u anamnezi, mogu

biti izloženi većem riziku od lošeg ishoda i treba ih tretirati s posebnom pažnjom. Kod pacijenata koji razviju teški sindrom oslobađanja citokina potrebno je odmah prekinuti primenu infuzije (videti odeljak *Doziranje i način primene*) i primeniti agresivnu simptomatsku terapiju. Budući da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslediti pogoršanje, ove pacijente treba pažljivo pratiti sve dok se sindrom lize tumora i plućna infiltracija ne razreše ili isključe. Dalje lečenje pacijenata po kompletnom povlačenju znakova i simptoma retko dovodi do ponavljanja težeg oblika sindroma oslobađanja citokina.

Pacijente sa velikim tumorskim opterećenjem ili velikim brojem ($\geq 25 \times 10^9/L$) malignih ćelija u cirkulaciji, kao što su pacijenti sa HLL, koji mogu biti izloženi visokom riziku od posebno teškog sindroma oslobađanja citokina, treba tretirati sa izuzetnim oprezom. Ove pacijente treba vrlo pažljivo pratiti tokom celokupnog trajanja prve infuzije. Kod ovih pacijenata treba razmotriti o smanjenje brzine infuzije pri primeni prve doze, ili o podeli doze u dva dana tokom prvog ciklusa i svakog sledećeg ciklusa ukoliko je broj limfocita još uvek $>25 \times 10^9/L$.

Različite neželjene reakcije vezane s infuzijom primećene su kod 77% pacijenata lečenih lekom MabThera (uključujući sindrom oslobađanja citokina praćen hipotenzijom i bronhospazmom kod 10% bolesnika), videti odeljak *Neželjena dejstva*. Ovi simptomi su obično reverzibilni s prekidom infuzije leka MabThera i primenom antipiretika, antihistaminika, i povremeno kiseonika, i.v. fiziološkog rastvora ili bronhodilatatora, i glukokortikoida po potrebi. Molimo da u vezi sa teškim reakcijama pročitate prethodni odeljak o sindromu oslobađanja citokina.

Anafilaktičke i druge reakcije preosetljivosti su zabeležene nakon intravenske primene proteina pacijentima. Za razliku od sindroma oslobađanja citokina, prave reakcije preosetljivosti tipično nastaju u roku od nekoliko minuta po započinjanju infuzije. Lekovi za terapiju reakcija preosetljivosti, npr. epinefrin (adrenalin), antihistaminici i glukokortikoidi, treba da budu pri ruci da se mogu odmah primeniti u slučaju razvoja alergijske reakcije tokom primene leka MabThera. Kliničke manifestacije anafilakse se mogu učiniti sličnim kliničkim manifestacijama sindroma oslobađanja citokina (opisanim gore). Reakcije koje se pripisuju preosetljivosti su zabeležene ređe od onih koje se pripisuju oslobađanju citokina.

Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima su bile infarkt miokarda, atrijalna fibrilacija, edem pluća i akutna reverzibilna trombocitopenija.

Budući da tokom primene leka MabThera može doći do hipotenzije, potrebno je razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivne terapije 12 sati pre primene infuzije leka MabThera.

Kardiološki poremećaji

Angina pektoris, srčane aritmije kao što su atrijalni flater i fibrilacija, srčana insuficijencija i/ili infarkt miokarda zabeleženi su kod pacijenata koji su primali lek MabThera. Prema tome, pacijenti koji u anamnezi imaju srčana oboljenja i/ili su primali kardiotoksičnu hemioterapiju, moraju se držati pod strogim nadzorom.

Hematološka toksičnost

Iako lek MabThera nije mijelosupresivan kada se primenjuje kao monoterapija, treba biti oprezan kada se razmatra lečenje pacijenata koji imaju $<1,5 \times 10^9/l$ neutrofila i/ili broj trombocita $<75 \times 10^9/l$, jer je kliničko iskustvo u ovoj populaciji još uvek ograničeno. Lek MabThera je primenjivan kod 21 pacijenta koji su podvrgnuti autolognoj transplantaciji kostne srži i drugim rizičnim grupama kod kojih je pretpostavljena oslabljena funkcija kostne srži, bez izazivanja mijelotoksičnosti.

Tokom terapije lekom MabThera treba redovno određivati kompletnu krvnu sliku, uključujući i broj neutrofila i trombocita.

Infekcije

Ozbiljne infekcije, uključujući i one sa fatalnim ishodom, mogu se javiti tokom terapije lekom MabThera (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Lek MabThera ne treba primenjivati kod pacijenata sa aktivnim ozbiljnim infekcijama (npr. tuberkulozom, sepsom ili oportunističkim infekcijama, videti odeljak *Kontraindikacije*).

Lekari treba da budu obazrivi pri razmatranju primene leka MabThera kod pacijenata sa rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi ili sa postojećim stanjem koje može biti dodatna predispozicija za ozbiljnu infekciju (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Kod pacijenata koji su primali lek MabThera zabeleženi su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući i neke slučajeve fulminantnog hepatitisa sa fatalnim ishodom. Većina ovih pacijenata bila je izložena i citotoksičnoj hemioterapiji. Ograničeni podaci iz jedne studije kod pacijenata sa relapsnom/refraktarnom HLL ukazuju na to da terapija lekom MabThera može takođe da pogorša ishod primarne infekcije hepatitisom B.

Pre početka terapije lekom MabThera kod svih pacijenata se mora uraditi skrining na virus hepatitisa B (HBV). Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih markera u skladu sa lokalnim smernicama. Pacijenti sa aktivnim hepatitisom B se ne smeju lečiti lekom MabThera. Pacijenti sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb) zahtevaju mišljenje specijaliste za bolesti jetre pre početka terapije i treba ih redovno pratiti i lečiti u skladu sa lokalnim medicinskim standardima radi prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Nakon stavljanja leka u promet leka MabThera zabeleženi su veoma retki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata sa NHL i HLL (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Većina pacijenata primala je lek MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom ili u postupku transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

Imunizacija

Nije ispitivana bezbednost imunizacije vakcinama sa živim virusima po primeni terapije lekom MabThera kod pacijenata sa NHL i HLL i vakcinacija vakcinama sa živim virusima se ne preporučuje. Pacijenti lečeni lekom MabThera mogu da prime vakcinu sa atenuisanim virusima. Ipak, odgovor na ovakvu vrstu vakcinacije može biti smanjen. U nerandomizovanoj studiji, pacijenti sa relapsom NHL niskog gradusa koji su primili monoterapiju lekom MabThera imali su nižu stopu odgovora na vakcinaciju antigenom tetanusa (16% naspram 81%) i *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) neoantigenom (4% naspram 76% kada je procenjavano više nego dvostruko povećanje titra antitela) u poređenju sa zdravim nelečenim ispitanicima u kontrolnoj grupi. Za pacijente sa HLL pretpostavljeni su slični rezultati, s obzirom na sličnosti između ove dve bolesti, ali ovo nije ispitivano u kliničkim studijama.

Srednja vrednost titra antitela na panel antigena (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, zauške, rubela, varicela) pre terapije održavla se tokom najmanje 6 meseci nakon terapije lekom MabThera.

Kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije kao što su toksična epidermalna nekroliza (*Lyell-ov sindrom*) i Stivens-Džonsonov sindrom, od kojih neke sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Uslučaju takvog događaja, ukoliko postoji sumnja da su povezani sa primenom leka MabThera, terapija se moratrajno obustaviti.

Reumatoidni artritis, granulomatoza sa poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

Populacija sa reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu lečeni metotreksatom (MTX)

Ne preporučuje se primena leka MabThera kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni metotreksatom, jer nije ustanovljen povoljan odnos koristi i rizika.

Reakcije povezane sa infuzijom

Primena leka MabThera se povezuje sa reakcijama vezanim za infuziju koje mogu biti povezane sa oslobađanjem citokina i/ili drugih hemijskih medijatora. Premedikaciju, koja se sastoji od analgetika/antipiretika i antihistaminika, potrebno je uvek primeniti pacijentu pre svake infuzije leka. Takođe, kod obolelih od reumatoidnog artritisa, potrebno je primeniti i premedikaciju glukokortikoidima kako bi se smanjile učestalost i težina reakcija vezanih za infuziju (videti odeljak *Doziranje i način primene* i odeljak *Neželjena dejstva*).

Tokom postmarketinškog praćenja leka, kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom prijavljene su teške reakcije vezane za infuziju leka sa smrtnim ishodom. Kod reumatoidnog artritisa najveći deo događaja vezanih za infuziju, prijavljenih iz kliničkih studija, su bili blagog do umerenog intenziteta. Najčešći simptomi su bili alergijske reakcije kao što su glavobolja, svrab, iritacija grla, crvenilo, osip, urtikarija, hipertenzija i pireksija. Uopšteno, proporcija pacijenata koji su doživeli neku infuzionu reakciju je bila veća nakon prve infuzije nego nakon druge infuzije u bilo kom ciklusu lečenja. Incidenca reakcija vezanih za infuziju se smanjivala u sledećim ciklusima (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Zabeležene reakcije su se obično povlačile nakon smanjenja brzine infuzije ili obustavljanja infuzije leka MabThera i primene antipiretika, antihistaminika i povremeno kiseonika, i.v. fiziološkog rastvora ili bronhodilatatora i glukokortikoida po potrebi. Pacijente sa postojećim srčanim problemima i one koji su prethodno već imali neku kardiopulmonarnu neželjenu reakciju je potrebno pažljivo pratiti. U zavisnosti od težine reakcije vezane za infuziju i intervencija koje ona zahteva, potrebno je privremeno ili potpuno obustavljanje primene leka MabThera. U većini slučajeva, ova infuzija se može ponovo započeti uz smanjenje brzine za 50% (npr. sa 100 mg/h na 50 mg/h) kada se simptomi potpuno povuku.

Prilikom primene leka MabThera, u slučaju da dođe do alergijske reakcije, treba imati na raspolaganju za hitnu primenu sve lekove za terapiju reakcija preosetljivosti, npr. epinefrin (adrenalin), antihistaminike i glukokortikoide.

Nema podataka o bezbednosti primene leka MabThera pacijentima sa umerenom srčanom insuficijencijom (klasa III po klasifikaciji NYHA) ili teškom, nekontrolisanom kardiovaskularnom bolešću. Kod pacijenata lečenih lekom MabThera zabeležena je pojava simptomatske manifestacije prethodno postojećeg ishemijskog stanja srca, kao što je angina pektoris, kao i atrijska fibrilacija i flater. Prema tome, kod pacijenata sa kardiološkim poremećajima u anamnezi i kod onih koji su prethodno već ispoljili neželjene kardiopulmonarne reakcije, treba unapred voditi računa o riziku od kardiovaskularnih komplikacija koje mogu da nastanu zbog reakcija na infuziju pre primene leka MabThera, i te pacijente treba pažljivo pratiti tokom primene leka. Budući da tokom infuzije leka MabThera može doći do hipotenzije, treba razmisliti o obustavljanju svih antihipertenzivnih lekova 12 sati pre primene infuzije leka MabThera.

Reakcije povezane sa infuzijom kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom bile su slične reakcijama primećenim kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa u kliničkim studijama (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Kardiološki poremećaji

Angina pektoris, srčane aritmije kao što su atrijski flater i fibrilacija, srčana insuficijencija i/ili infarkt miokarda zabeleženi su kod pacijenata koji su primali lek MabThera. Zbog toga pacijenti sa srčanim oboljenjima u anamnezi moraju biti pod strogim nadzorom (videti *Reakcije povezane sa infuzijom*, iznad).

Infekcije

Na osnovu mehanizma dejstva leka MabThera i činjenice da B ćelije igraju važnu ulogu u održavanju normalnog imunskog odgovora pacijenata, postoji povećani rizik od nastanka infekcije tokom terapije lekom MabThera (videti odeljak *Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Teške infekcije, uključujući i one sa smrtnim ishodom, mogu da se pojave tokom terapije lekom MabThera (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Lek MabThera ne treba primenjivati kod pacijenata sa aktivnim i/ili teškim infekcijama (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim infekcijama, videti odeljak *Kontraindikacije*) ili onima sa teško kompromitovanim imunitetom (npr. slučajevi kod kojih su nivoi CD4 ili CD8 veoma niski). Lekari treba da budu pažljivi kada se razmišlja o primeni leka MabThera kod pacijenata sa recidivirajućim ili hroničnim infekcijama u anamnezi ili osnovnim stanjima koja mogu da predstavljaju dodatnu predispoziciju pacijenata ka teškim infekcijama npr. hipogamaglobulinemija (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Preporučuje se da se odrede vrednosti imunoglobulina pre započinjanja terapije lekom MabThera.

Pacijente kod kojih se pojave znaci i simptomi infekcije nakon terapije lekom MabThera treba odmah pregledati i odgovarajuće lečiti. Pre primene narednog terapijskog ciklusa lekom MabThera, ove pacijente treba ponovo proceniti kako bi se utvrdio potencijalni rizik od infekcija.

Veoma retki slučajevi fatalne progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) prijavljeni su nakon primene leka MabThera u terapiji reumatoidnog artritisa i autoimunskih oboljenja, uključujući sistemski lupus eritematosus (SLE) i vaskulitis.

Infekcije virusom hepatitisa B

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom koji su primali lek MabThera prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući i one sa smrtnim ishodom.

Pre početka terapije lekom MabThera kod svih pacijenata se mora uraditi skrining na virus hepatitisa B (HBV). Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih markera u skladu sa lokalnim smernicama. Pacijenti sa aktivnim hepatitisom B se ne smeju lečiti lekom MabThera. Pacijenti sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb) zahtevaju mišljenje specijaliste za bolesti jetre pre početka terapije i treba ih redovno pratiti i lečiti u skladu sa lokalnim medicinskim standardima radi prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Odložena neutropenija

Treba određivati neutrofile u krvi pre svakog ciklusa leka MabThera, i redovno tokom najduže 6 meseci nakon prestanka terapije, kao i nakon pojave znakova i simptoma infekcije (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije kao što su toksična epidermalna nekroliza (*Lyell-ov sindrom*) i Stivens-Džonsonov sindrom, od kojih neke sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Neželjena dejstva*). U slučaju takvog događaja, kada postoji sumnja na povezanost sa primenom leka MabThera, terapiju treba trajno obustaviti.

Imunizacija

Lekari treba da provere status vakcinacija pacijenta i prate postojeće vodiče za imunizaciju pre započinjanja terapije lekom MabThera. Vakcinaciju treba završiti najmanje 4 nedelje pre prve primene leka MabThera.

Bezbednost imunizacije živim virusnim vakcinama nakon terapije lekom MabThera nije ispitivana. Stoga se vakcinacija živim virusnim vakcinama ne preporučuje tokom lečenja lekom MabThera ili tokom deplecije B ćelija u perifernoj krvi.

Pacijenti lečeni lekom MabThera mogu da prime atenuisane vakcine. Ipak, odgovor na ovakve vakcine može biti smanjen. U randomizovanoj studiji, pacijenti sa RA lečeni lekom MabThera i metotreksatom imali su, u poređenju sa pacijentima koji su primali samo metotreksat, uporedive stope odgovora na antigen tetanusa (39% u odnosu na 42%), smanjene stope odgovora na vakcinu pneumokoknog polisaharida (43% u odnosu na 82% za najmanje 2 serotipa pneumokoknih antitela), i KLH neoantigen (47% u odnosu na 93%), kada su primenjivani 6 meseci nakon leka MabThera. Ukoliko je atenuisana vakcina neophodna tokom trajanja terapije lekom MabThera, vakcinaciju treba završiti najmanje 4 nedelje pre započinjanja sledećeg terapijskog ciklusa lekom MabThera.

U sveukupnom iskustvu pri primeni ponovljene terapije lekom MabThera tokom jedne godine u reumatoidnom artritisu, udeo pacijenata koji su imali pozitivan titar antitela na *S. pneumoniae*, influencu, zauške, rubelu, varicelu i toksoid tetanusa bio je uglavnom sličan udelu na početku terapije.

Istovremena/sekvencijalna primena drugih antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti (DMARD) u reumatoidnom artritisu

Ne preporučuje se istovremena primena leka MabThera i drugih antireumatskih lekova osim onih koji su navedeni pod indikacijama i doziranjem za reumatoidni artritis.

Postoje ograničeni podaci iz kliničkih studija da se u potpunosti proceni bezbednost sekvencijalne upotrebe drugih DMARD (uključujući i inhibitore TNF i drugu biološku terapiju) nakon leka MabThera (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Dostupni podaci ukazuju da je stopa klinički relevantnih infekcija nepromenjena kada se takva terapija koristi kod pacijenata koji nisu prethodno

lečeni lekom MabThera. Ipak, pacijente treba pažljivo posmatrati da se prepoznaju znaci infekcije, ako se nakon terapije lekom MabThera koriste biološki lekovi i/ili DMARD.

Maligniteti

Imunomodulatorni lekovi mogu da povećaju opasnost od maligniteta. Na osnovu ograničenog iskustva sa lekom MabThera kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa (videti odeljak *Neželjena dejstva*), raspoloživi podaci ne ukazuju na povećani rizik od pojave maligniteta. Ipak, u ovom trenutku se ne može isključiti mogući rizik od razvoja solidnih tumora.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Trenutno su dostupni ograničeni podaci o mogućim interakcijama drugih lekova sa rituksimabom.

Kod pacijenata sa HLL, istovremena primena sa lekom MabThera nije imala efekta na farmakokinetiku fludarabina ili ciklofosfamida. Isto tako, nije uočeno da fludarabin i ciklofosamid utiču na farmakokinetiku leka MabThera.

Istovremena primena sa metotreksatom nije imala dejstva na farmakokinetiku leka MabThera kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa.

Pacijenti sa titrom humanih anti-mišjih antitela ili humanih anti-himerskih antitela (HAMA/HACA) mogu imati alergijske reakcije ili reakcije preosetljivosti kada se tretiraju drugim dijagnostičkim ili terapijskim monoklonskim antitelima.

Nakon primene leka MabThera, 283 pacijenta sa reumatoidnim artritisom nastavila su terapiju nekim biološkim DMARD-om. Kod ovih pacijenata stopa klinički relevantnih infekcija dok su bili na terapiji lekom MabThera bila je 6,01 na 100 pacijent-godina u poređenju sa 4,97 na 100 pacijent-godina nakon terapije biološkim DMARD-om.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Zbog dugog vremena zadržavanja rituksimaba kod pacijenata sa deplecijom B ćelija, žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti odgovarajuće mere kontracepcije tokom terapije i još najmanje 12 meseci po poslednjoj dozi leka MabThera.

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prolaze kroz placentnu barijeru.

Nivoi B ćelija kod novorođenčadi po izlaganju majki leku MabThera nisu praćeni u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje adekvatni i dobro kontrolisani podaci iz studija na trudnicama, ali su ipak prolazna deplecija B ćelija i limfocitopenija prijavljene kod nekih odojčadi čije su majke tokom trudnoće bile izložene leku MabThera. Slični efekti su primećeni u ispitivanjima na životinjama (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika leka*). Zbog toga lek MabThera ne treba primenjivati kod trudnica, osim ukoliko potencijalna korist ne prevazilazi potencijalni rizik.

Dojenje

Nije poznato da li se rituksimab izlučuje u majčinom mleku. Međutim, budući da se IgG majke izlučuje u mleku, a rituksimab se mogao registrovati u mleku ženki majmuna u fazi laktacije, žene ne smeju da doje dok primaju lek MabThera, niti 12 meseci po okončanju terapije lekom MabThera.

Plodnost

Studije sprovedene na životinjama nisu otkrile štetan uticaj rituksimaba na reproduktivne organe.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju leka MabThera na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, mada farmakološka ispitivanja i neželjena dejstva koja su do danas zabeležena ukazuju da lek MabThera nema ili ima zanemarljiv uticaj, na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili mašinama.

Neželjena dejstva

Iskustva sa primenom u non-Hodgkinovom limfomu i hroničnoj limfocitnoj leukemiji

Sažetak bezbedonosnog profila

Ukupan bezbednosni profil leka MabThera u terapiji non-Hodgkinovog limfoma i hronične limfocitne leukemije zasnovan je na podacima od pacijenata iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja. Ovi pacijenti bili su lečeni lekom MabThera kao monoterapijom (indukciona terapija ili terapija održavanja nakon indukcione terapije) ili u kombinaciji sa hemioterapijom.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek kod pacijenata koji su primali lek MabThera bile su reakcije povezane sa primenom infuzije, koje su se kod većine pacijenata javljale pri prvoj infuziji. Incidenca simptoma pri primeni infuzije značajno se smanjuje sa narednim infuzijama i iznosi manje od 1% nakon osam doza leka MabThera.

Infekcije (predominantno bakterijske i virusne) javljale su se kod oko 30-55% pacijenata u kliničkim studijama na pacijentima sa NHL i kod 30-50 % pacijenata u kliničkim studijama na pacijentima sa HLL.

Najčešće prijavljene ili primećene ozbiljne neželjene reakcije na lek bile su:

- Reakcije povezane sa primenom infuzije (uključujući sindrom oslobađanja citokina, sindrom lize tumora), videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.
- Infekcije, videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.
- Kardiovaskularni događaji, videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Ostale prijavljene ozbiljne neželjene reakcije uključuju reaktivaciju hepatitisa B i PML (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih sa lekom MabThera u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemioterapijom prikazana je u tabeli 1. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva prikazana su po opadajućoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti su definisane kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije koje su uočene samo tokom postmarketinškog praćenja i za koje nije moguće proceniti učestalost su svrstane u kategoriju "nepoznata učestalost".

Tabela 1. Neželjene reakcije na lek prijavljene u kliničkim studijama ili tokom postmerketinškog praćenja kod pacijenata sa NHL i HLL koji su lek MabThera primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji sa hemioterapijom

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost ⁸
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije, virusne infekcije, +bronhitis	sepsa, +pneumonija, +febrilna infekcija, +herpes zoster, +infekcija respiratornog trakta, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, +akutni bronhitis, +sinuzitis, hepatitis B ¹		ozbiljna virusna infekcija ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija, leukopenija, +febrilna neutropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	poremećaji koagulacije, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija		prolazno povećanje nivoa serumskog IgM ³	odložena neutropenija ³ ,
Poremećaji imunskog sistema	reakcije povezane sa primenom infuzije ⁴ , angioedem	preosetljivost		anafilaksisa	sindrom lize tumora, sindrom oslobađanja citokina ⁴ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana sa infuzijom ⁴
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperglikemija, smanjenje telesne mase, periferni edem, edem lica, povećanje LDH, hipokalcijemija				
Psihijatrijski poremećaji			depresija, nervoza			

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost ⁸
Poremećaji nervnog sistema		parestezija, hipoestezija, agitacija, nesаница, vazodilatacija, vrtoglavica, anksioznost	disgeuzija		periferna neuropatija, paraliza facijalnog nerva ⁵	kranijalna neuropatija, gubitak drugih čula ⁵
Poremećaji oka		poremećaji suženja, konjunktivitis			ozbiljan gubitak vida ⁵	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u uhu				Gubitak sluha ⁵
Kardiološki poremećaji		+infarkt miokarda ^{4 i 6} , aritmija, +atrijalna fibrilacija, tahikardija, +srčani poremećaji	+insuficijencija leve komore, +supraventrikularna tahikardija, +ventrikularna tahikardija, +angina, +ishemija miokarda, bradikardija	ozbiljni kardiološki poremećaji ^{4 i 6}	srčana insuficijencija ^{4 i 6}	
Vaskularni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (predominantno kutani), leukocitoklastični vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		bronhospazam ⁴ , respiratorni poremećaji, bol u grudima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, bronhiolitis obliterans, poremećaji pluća, hipoksija	intersticijalna bolest pluća ⁷	respiratorna insuficijencija ⁴	plućna infiltracija
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	povraćanje, dijareja, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, opstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestinalne perforacije ⁷	

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost ⁸
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrab, osip, +alopecija	urtikarija, znojenje, noćno znojenje, +poremećaji kože			ozbiljne bulozne kožne reakcije, Stivens-Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov sindrom</i>) ⁷	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		hipertonija, mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					bubrežna insuficijencija ⁴	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	groznica, jeza, astenija, glavobolja	tumorski bol, crvenilo, slabost, sindrom sličan prehladi, +umor, +drhtavica, +multi-organski poremećaji ⁴	bol na mestu primene infuzije			
Ispitivanja	smanjenje nivoa IgG					

Za svako stanje, navedena učestalost pojave zasnovana je na reakcijama svih stepena ozbiljnosti (od blagog do ozbiljnog), osim kod stanja označenih sa "+", gde je učestalost zasnovana samo na ozbiljnim (\geq stepena 3 prema opštim kriterijuma toksičnosti NCI) reakcijama. Prijavljena je samo najveća učestalost primećena tokom studija.

¹uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost zasnovana na R-FC terapijskom režimu kod pacijenata sa relapsnom/refraktarnom HLL

² videti takođe deo *Infekcije* dalje u tekstu

³ videti takođe deo *Hematološke neželjene reakcije* dalje u tekstu

⁴ videti takođe deo *Reakcije povezane sa primenom infuzije* dalje u tekstu. Retko su prijavljeni fatalni ishodi

⁵ znaci i simptomi kranijalne neuropatije. Javljaju se u različito vreme i do nekoliko meseci nakon završetka terapije lekom MabThera

⁶ primećeni uglavnom kod pacijenata sa prethodnim kardiološkim stanjima i/ili kardiotoksičnom hemioterapijom i uglavnom su bili povezani sa reakcijama povezanim sa primenom infuzije

⁷ uključuju i fatalne slučajeve

Sledeća stanja prijavljena su kao neželjeni događaji tokom kliničkih studija, ali su bila prijavljena sa sličnom ili nižom incidencom u grupi pacijenata na terapiji lekom MabThera u poređenju sa kontrolnom grupom: hematotoksičnost, neutropenijske infekcije, infekcije urinarnog trakta, senzorni poremećaji, pireksija.

Znaci i simptomi koji ukazuju na pojavu reakcije vezane za infuziju zabeležene su kod više od 50% pacijenata u kliničkim studijama, i uglavnom su se pojavljivali tokom prve infuzije, i to obično u prvom satu ili prva dva sata. Ovi simptomi su uglavnom uključivali groznicu, jezu i drhtavicu. U ostale simptome spadaju: crvenilo, angioedem, bronhospazam, povraćanje, mučnina, urtikarija/osip, umor, glavobolja, iritacija grla, rinitis, svrab, bol, tahikardija, hipertenzija, hipotenzija, dispneja, dispepsija, astenija i karakteristike sindroma lize tumora. Ozbiljne reakcije povezane sa primenom infuzije (kao što su bronhospazam, hipotenzija) javili su se u do 12% slučajeva. Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima bile su infarkt miokarda, atrijska fibrilacija, plućni edem i akutna reverzibilna trombocitopenija. Egzacerbacije ranijih kardioloških događaja kao što su angina pectoris ili kongestivna srčana insuficijencija ili ozbiljni kardiološki poremećaji (srčana insuficijencija, infarkt miokarda, atrijska fibrilacija), edem pluća, multiorganska insuficijencija, sindrom lize tumora, sindrom oslobađanja citokina, bubrežna insuficijencija i respiratorna insuficijencija, prijavljene su sa manjom ili nepoznatom učestalošću. Incidenca pojave simptoma vezanih za infuziju značajno se smanjuje sa primenom narednih infuzija i iznosi <1 % pacijenata pri primeni osmog ciklusa terapije koja sadrži lek MabThera.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

Lek MabThera je indukovao depleciju B ćelija kod 70% -80% pacijenata, ali je ovo bilo praćeno smanjenim nivoima imunoglobulina u serumu samo kod manjeg broja pacijenata.

Lokalizovana infekcija kandidom, kao i herpes zoster prijavljeni su sa većom incidencom u grupi pacijenata na terapiji lekom MabThera u randomizovanim studijama. Ozbiljne infekcije prijavljene su kod oko 4% pacijenata lečenih lekom MabThera kao monoterapijom. Veća učestalost svih infekcija, uključujući i infekcije stepena 3 i 4, zabeležene su sa primenom leka MabThera kao terapije održavanja u trajanju do dve godine, u poređenju sa kontrolnom grupom. Nije bilo kumulativne toksičnosti zbog infekcija tokom dvogodišnjeg perioda terapije. Štaviše, tokom lečenja lekom MabThera prijavljene su druge ozbiljne virusne infekcije, bilo da se radi o novim, reaktivaciji ili egzacerbaciji postojećih infekcija, od kojih su neke imale smrtni ishod. Većina pacijenata je primala lek MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom ili kao deo terapije pri transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija. Primeri ovih ozbiljnih virusnih infekcija su infekcije uzrokovane herpes virusima (*Cytomegalovirus*, *Varicella Zoster Virus* i *Herpes Simplex Virus*), JC virusom (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)) i hepatitis C virusom. U kliničkim studijama su bili prijavljeni i slučajevi fatalne PML koja se javila nakon progresije bolesti i ponavljanja ciklusa lečenja. Prijavljeni su i primeri reaktivacije hepatitisa B, od kojih je većina bila pri primeni leka MabThera u kombinaciji sa citotoksičnom hemioterapijom. Kod pacijenata sa relapsnom/refraktarnom HLL, incidenca hepatitisa B infekcije gradusa 3/4 (reaktivacija i primarna infekcija) prijavljena je kod 2 % pacijenata na terapijskom režimu R-FC u odnosu na 0 % na FC. Progresija Kapoši sarkoma zabeležena je kod pacijenata koji su primali lek MabThera, a već su imali Kapoši sarkom. Ovi slučajevi javili su se pri primeni leka u neodobrenim indikacijama i većina pacijenata bila je HIV pozitivna.

Hematološke neželjene reakcije

U kliničkim studijama sa primenom leka MabThera kao monoterapije tokom 4 nedelje, hematološki poremećaji javili su se kod manjeg broja pacijenata i obično su bili blagi i reverzibilni. Teška neutropenija (stepena 3 ili 4) zabeležena je kod 4,2% pacijenata, anemija kod 1,1% pacijenata, a trombocitopenija kod 1,7% pacijenata.

Tokom terapije održavanja lekom MabThera tokom 2 godine, leukopenija (5% u odnosu na 2%, stepena 3/4) i neutropenija (10% u odnosu na 4%, stepena 3/4) prijavljene su sa većom incidencom u odnosu na kontrolnu grupu. Incidenca trombocitopenije bila je niska (<1 %, stepena 3/4) i nije se razlikovala između terapijskih grupa. U toku lečenja u studijama sa lekom MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom, leukopenija stepena 3/4 (R-CHOP 88% u odnosu na CHOP 79%, R-FC 23% u odnosu na FC 12%), neutropenija (R-CVP 24% u odnosu na CVP 14%; R-CHOP 97% u odnosu na CHOP 88%, R-FC 30% u odnosu na FC 19% kod prethodno nelečenih pacijenata sa HLL), pancitopenija (R-FC 3% u odnosu na FC 1% kod prethodno nelečenih pacijenata sa HLL) prijavljene su obično sa većom učestalošću nego pri primeni samo hemioterapije. Ipak, viša incidenca neutropenije kod pacijenata lečenih lekom MabThera i hemioterapijom nije bila povezana sa višom incidencom infekcija i infestacija u poređenju sa pacijentima lečenim samo

hemioterapijom. U studijama kod prethodno nelečenih pacijenata i pacijenata sa relapsnom/refraktarnom HLL ustanovljeno je da je u do 25% pacijenata lečenih sa R-FC neutropenija bila produženog trajanja (definisano kao broj neutrofila ispod $1 \times 10^9/L$ između 24 do 42 dana nakon poslednje doze) ili se javljala sa kasnim početkom (definisano kao broj neutrofila ispod $1 \times 10^9/L$ koji se javljao nakon 42 dana od poslednje doze kod pacijenata bez prethodne neutropenije produženog trajanja ili kod pacijenata koji su se oporavljali pre 42 dana), nakon terapije lekom MabThera u kombinaciji sa FC. Nije bilo prijavljenih razlika za incidencu anemije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva odložene neutropenije koji su se javljali više od četiri nedelje nakon primene poslednje infuzije leka MabThera. U studiji prve linije terapije HLL, pacijenti sa Binet-ovim stadijumom C ispoljili su više neželjenih efekata u grupi koja je bila lečena R-FC terapijom u poređenju sa grupom na FC terapiji (R-FC 83% u odnosu na FC 71%). U studiji sa relapsnom/refraktarnom HLL, trombocitopenija gradusa 3/4 prijavljena je kod 11% pacijenata u R-FC grupi u poređenju sa 9% pacijenata u FC grupi.

U studijama sa lekom MabThera kod pacijenata sa *Waldenstrom*-ovom makroglobulinemijom, primećeno je prolazno povećanje nivoa serumskog IgM nakon započinjanja terapije, koje može biti povezano sa hiperviskozitetom i sličnim simptomima. Prolazno povećanje IgM obično se vraćalo bar na početni nivo u toku 4 meseca.

Kardiovaskularne neželjene reakcije

Kardiovaskularne neželjene reakcije tokom kliničkih studija sa lekom MabThera kao monoterapijom zabeležene su kod 18,8%, pri čemu su najčešće prijavljeni hipotenzija i hipertenzija. Tokom primene infuzije, prijavljeni su slučajevi aritmije stepena 3 ili 4 (uključujući ventrikularnu i supraventrikularnu tahikardiju) i angine pektoris. Tokom terapije održavanja incidenca kardioloških poremećaja stepena 3/4 bila je slična između pacijenata lečenih lekom MabThera i kontrolne grupe. Kardiološki događaji prijavljeni su kao ozbiljni neželjeni događaji (uključujući atrijalnu fibrilaciju, infarkt miokarda, insuficijenciju leve komore, ishemiju miokarda) kod 3% pacijenata lečenih lekom MabThera i <1% u kontrolnoj grupi. U studijama koje su procenjivale lečenje lekom MabThera u kombinaciji sa hemioterapijom, incidenca stepena 3 i 4 kardijalnih aritmija, predominantno supraventrikularnih aritmija kao što su tahikardija i atrijalni flater/fibrilacija, bila je viša u R-CHOP grupi (14 pacijenata; 6,9 %) u poređenju sa CHOP grupom (3 pacijenta; 1,5 %). Sve ove aritmije javljale su se ili pri primeni infuzije leka MabThera ili su bile povezane sa predisponirajućim stanjima kao što su groznica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeće respiratorne i kardiovaskularne bolesti. Nije primećena razlika između R-CHOP i CHOP grupe u incidenci ostalih kardioloških događaja stepena 3 i 4, uključujući srčanu insuficijenciju, bolesti miokarda i manifestacije koronarne arterijske bolesti. U HLL, ukupna incidenca kardioloških poremećaja stepena 3 i 4 bila je niska, kako u studiji prve terapijske linije (4% R-FC, 3% FC), tako i u studiji sa relapsnom/refraktarnom HLL (4 % R-FC, 4 % FC).

Respiratorni sistem

Prijavljani su slučajevi intersticijalne bolesti pluća sa smrtnim ishodom.

Neurološki poremećaji

Tokom perioda lečenja (faza indukcionog lečenja koja se sastoji od najviše osam ciklusa R-CHOP) , četiri pacijenta (2%) lečena R-CHOP, svi sa kardiovaskularnim faktorima rizika, imala su tromboembolijske cerebrovaskularne događaje tokom prvog terapijskog ciklusa. Nije bilo razlike među terapijskim grupama u incidenci ostalih tromboembolijskih događaja. Nasuprot tome, tri pacijenta (1,5%) imala su cerebrovaskularne događaje u CHOP grupi, i kod svih su se javili tokom perioda praćenja nakon lečenja. U HLL, ukupna incidenca neuroloških poremećaja stepena 3 i 4 bila je niska, kako u studiji prve terapijske linije (4% R-FC, 4% FC), tako i u studiji sa relaps/refraktarnim HLL (3 % R-FC, 3 % FC).

Prijavljani su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (eng. *posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES)/sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (eng. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*- RPLS). Znaci i simptomi su uključivali smetnje u vidu, glavobolju, epileptičke napade i promenjeno mentalno stanje sa ili bez pridružene hipertenzije. Dijagnoza PRES/RPLS zahteva snimanje mozga. Kod prijavljenih slučajeva su prepoznati faktori rizika za PRES/RPLS, koji uključuju i osnovnu bolest pacijenata, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemioterapiju.

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalne perforacije koje su u nekim slučajevima dovele do smrti zabeležene su kod pacijenata koji su primali lek MabThera u terapiji non-Hodgkin limfoma. U većini ovih slučajeva, lek MabThera je primenjivan sa hemioterapijom.

Nivoi IgG

U kliničkim studijama koje su procenjivale terapiju održavanja lekom MabThera kod pacijenata sa relapsnim/refraktarnim folikularnim limfomom, medijana vrednosti IgG je bila ispod donje granice normale (LLN) (< 7 g/L), nakon indukciono terapije i u kontrolnoj i u grupi koja je primala lek MabThera. U kontrolnoj grupi, medijana vrednosti IgG se postepeno povećavala do iznad donje granice normalnih vrednosti, dok je u grupi koja je primala lek MabThera medijana ostala nepromenjena. Udeo pacijenata sa IgG nivoima ispod donje granice normalnih vrednosti bio je oko 60% u grupi koja je primala lek MabThera tokom dve godine terapije, dok se u kontrolnoj grupi smanjio (36 % nakon 2 godine).

Zabeležen je mali broj spontanih i u literaturi opisanih slučajeva hipogamaglobulinemije kod pedijatrijskih pacijenata lečenih lekom MabThera, od kojih su neki bili teški i zahtevali dugotrajnu supstitucionu terapiju imunoglobulinima. Posledice dugotrajne deplecije B ćelija kod pedijatrijske populacije su nepoznate.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma retko su prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (*Lyell-ov sindrom*) i Stivens-Džonsonov sindrom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Posebne grupe pacijenata - monoterapija lekom MabThera

Pacijenti starijeg životnog doba (≥ 65 godina):

Incidenca svih neželjenih reakcija na lek svih stepena kao i stepena 3/4 bila je slična kod starijih i mlađih pacijenata (<65 godina).

Voluminozna tumorska masa

Postojala je veća incidenca neželjenih događaja stepena 3/4 kod pacijenata sa voluminoznom tumorskom masom nego kod pacijenata koji nisu imali voluminoznu tumorsku masu (25,6 % u odnosu na 15,4 %). Incidenca neželjenih reakcija na lek svih stepena bila je slična u ove dve grupe.

Ponovna terapija

Procenat pacijenata koji su prijavili neželjene reakcije pri ponovnoj terapiji lekom MabThera bio je sličan procentu pacijenata koji su prijavili neželjene reakcije nakon početnog lečenja (bilo kog stepena i stepena 3/4).

Posebne grupe pacijenata – MabThera kombinovana terapija

Pacijenti starijeg životnog doba (≥ 65 godina)

Incidenca neželjenih događaja gradusa 3/4 na nivou krvi i limfnog sistema bila je viša kod starijih pacijenata u poređenju sa mladim pacijentima (<65 godina), sa prethodno nelečenom ili relapsnom/refraktarnom HLL.

Iskustva sa primenom u reumatoidnom artritisu

Sažetak bezbedonosnog profila

Ukupan bezbednosni profil leka MabThera u terapiji reumatoidnog artritisa zasnovan je na podacima dobijenim od pacijenata iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja.

Bezbednosni profil leka MabThera kod pacijenata sa teškim reumatoidnim artritismom (RA) je sumiran u nastavku teksta. U kliničkim studijama više od 3100 pacijenata je primilo bar jedan ciklus terapije i bili su praćeni tokom 6 meseci do preko 5 godina. Skoro 2400 pacijenata je primilo dve ili više ciklusa terapije, dok je više od 1000 pacijenata primilo 5 ili više ciklusa terapije. Bezbednosne informacije koje su prikupljene tokom postmarketinškog praćenja oslikavaju očekivani profil neželjenih reakcija koji je primećen i u kliničkim studijama za lek MabThera (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijenti su primali 2 x 1000 mg leka MabThera odvojeno u intervalima od dve nedelje. Uz to je primenjivan i metotreksat (10-25 mg nedeljno). Infuzije leka MabThera primenjivane su posle intravenske infuzije 100 mg metilprednizolona. Pacijenti su primali i terapiju oralnim prednizonom tokom 15 dana.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u tabeli 2. Učestalost je definisana kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i veoma retko ($< 1/10000$). Unutar svake grupe učestalosti, neželjeni događaji prikazani su po redosledu opadajuće ozbiljnosti.

Najčešće neželjene reakcije za koje se smatra da su posledica primanja leka MabThera su bile reakcije povezane sa primenom infuzije. Uopštena incidenca pojave reakcija povezanih sa primenom infuzije u kliničkim studijama je bila 23% nakon primene prve infuzije i smanjivala se sa svakom sledećom infuzijom. Ozbiljne reakcije povezane sa primenom infuzije su se javljale povremeno (0,5% pacijenata) i uglavnom su primećene tokom prvog ciklusa lečenja. Pored neželjenih reakcija zabeleženih u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa sa primenom leka MabThera, prijavljeni su i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) i reakcije slične serumskoj bolesti tokom postmarketinškog praćenja.

Tabela 2. Prikaz neželjenih reakcija na lek koje su se javljale kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji su dobijali lek MabThera u kliničkim studijama ili tokom postmarketinškog praćenja

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Infekcije i infestacije	infekcija gornjeg respiratornog trakta, infekcija urinarnog trakta	bronhitis, sinuzitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reaktivacija hepatitisa B
Poremećaji krvi i limfnog sistema		neutropenija ¹		odložena neutropenija ²	reakcija slična serumskoj bolesti
Kardiološki poremećaji				angina pectoris, atrijalna fibrilacija, srčana insuficijencija, infarkt miokarda	atrijalni flater
Poremećaji imunskog sistema	³ reakcije povezane sa primenom infuzije		³ reakcije povezane sa primenom infuzije		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	(hipertenzija, mučnina, osip, pireksija, svrab, urtikarija, iritacija grla, valunzi, hipotenzija, rinitis, drhtavica,		(generalizovani edem, bronhospazam, zviždanje u plućima, edem larinksa, angioneurotski edem, generalizovani		

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
	tahikardija, umor, orofaringealni bol, periferni edem, eritem)		pruritus, anafilaksa, anafilaktoidna reakcija)		
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperholesterolemija			
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	parestezija, migrena, vrtoglavica, išijas			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov sindrom</i>), Stivens-Džonsonov sindrom ⁵
Psihijatrijski poremećaji		depresija, anksioznost			
Gastrointestinalni poremećaji		dispepsija, dijareja, gastroezofagealni refluks, ulceracije u ustima, bol u gornjem abdomenu			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija/koštano-mišićni bol, osteoartritis, burzitis			
Ispitivanja	Smanjena vrednost IgM ⁴	Smanjena vrednost IgG ⁴			

¹ Kategorija učestalosti ustanovljena je na osnovu laboratorijskih vrednosti koje su prikupljene tokom rutinskih laboratorijskih kontrola u kliničkim studijama

² Kategorija učestalosti ustanovljena je na osnovu postmarketinških podataka

³ Reakcije koje se javljaju tokom ili u roku od 24 časa od infuzije. Videti takođe deo *Reakcije povezane sa primenom infuzije*. Reakcije povezane sa primenom infuzije mogu nastati kao rezultat preosetljivosti i/ili usled mehanizma dejstva.

⁴ Uključuje podatke koji su prikupljeni tokom rutinskih laboratorijskih kontrola.

⁵ Uključuje fatalne reakcije

Višestruki ciklusi lečenja

Višestruki ciklusi lečenja povezani su sa sličnim profilom neželjenih reakcija kao i nakon prve izloženosti. Stopa učestalosti svih neželjenih reakcija nakon prve izloženosti leku MabThera bila je najveća tokom prvih 6 meseci, a zatim se smanjivala. Za to su uglavnom zaslužne reakcije povezane sa primenom infuzije (najčešće tokom prvog ciklusa lečenja), egzacerbacija reumatoidnog artritisa i infekcije jer su se sve one javljale češće tokom prvih 6 meseci lečenja.

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Najčešće neželjene reakcije koje su se javljale nakon primene leka MabThera u kliničkim studijama su bile reakcije povezane sa primenom infuzije (videti tabelu 2). Od 3189 pacijenata lečenih lekom MabThera, 1135 (36%) je imalo najmanje jednu reakciju povezanu sa primenom infuzije, a 733/3189 (23%) pacijenata je imalo reakcije povezane sa primenom infuzije nakon prve infuzije pri prvom izlaganju leku MabThera. Incidencija reakcija povezanih sa primenom infuzije opada nakon svake sledeće infuzije. U kliničkim studijama je manje od 1% (17/3189) pacijenata imalo ozbiljne reakcije povezane sa primenom infuzije. Nije bilo reakcija povezanih sa primenom infuzije CTC gradusa 4 i nije bilo smrtnih slučajeva kao posledice reakcija povezanih sa primenom infuzije u kliničkim studijama. Udeo događaja CTC gradusa 3 i pojave reakcija povezanih sa primenom infuzije koje su dovele do prekida terapije se smanjivao sa svakim narednim ciklusom lečenja, i takvi događaji su bili retki od trećeg ciklusa nadalje. Premedikacija intravenskim glukokortikoidima značajno je smanjila incidencu i ozbiljnost reakcija povezanih sa primenom infuzije (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Tokom postmarketinškog praćenja leka prijavljene su teške reakcije povezane sa primenom infuzije sa smrtnim ishodom.

U studiji dizajniranoj radi procene bezbednosti brže infuzije leka MabThera kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, pacijenti sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom kod kojih se nije javila ozbiljna reakcija vezana za infuziju, nakon ili u toku 24 sata od primene prve ispitivane infuzije smeli su da prime dvosatnu intravensku infuziju leka MabThera. Pacijenti sa pojavom ozbiljnih reakcija povezanih sa primenom infuzije biološke terapije za lečenje reumatoidnog artritisa u anamnezi, nisu bili uključeni u studiju. Incidencija, tip i ozbiljnost reakcija povezanih sa primenom infuzije su bili u skladu sa onim već zabeleženim u ranijim ispitivanjima. Nije bilo ozbiljnih reakcija povezanih sa primenom infuzije.

Opis izabranih neželjenih reakcija

Infekcije

Opšta stopa infekcija iznosila je približno 94 na 100 pacijent-godina kod pacijenata koji su primali lek MabThera. Ove infekcije su uglavnom bile blage do umerene i obično su predstavljale infekcije gornjih disajnih puteva i urinarnog trakta. Incidencija ozbiljnih infekcija koje su zahtevale primenu IV antibiotika, iznosila je približno 4 na 100 pacijent-godina. Stopa ozbiljnih infekcija nije se značajno povećala primenom ponovljenih ciklusa lečenja. Tokom kliničkih studija prijavljene su infekcije donjeg respiratornog trakta (uključujući pneumoniju) sa sličnom incidencijom javljanja u grupi pacijenata koja je primala lek MabThera kao i u kontrolnim grupama.

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije sa fatalnim ishodom prijavljeni su nakon primene leka MabThera za lečenje autoimunskih bolesti. To uključuje primenu u reumatoidnom artritisu i neodobrenim indikacijama za terapiju autoimunskih bolesti kao što su sistemski eritemski lupus (SLE) i vaskulitis.

Kod pacijenata sa non-Hodgkin limfomom koji su primali lek MabThera u kombinaciji sa citotoksičnom hemioterapijom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (videti non - Hodgkin limfom). Reaktivacija hepatitisa B infekcije je vrlo retko bila prijavljena i kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa koji su primali lek MabThera (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kardiovaskularne neželjene reakcije

Ozbiljne kardiovaskularne neželjene reakcije su zabeležene u stopi od 1,3 na 100 pacijent-godina, u grupi pacijenata koji su primali lek MabThera, u poređenju sa 1,3 na 100 pacijent-godina u grupi pacijenata na placebo. Udeo pacijenata koji su imali kardiovaskularne događaje (sve ili samo ozbiljne) nije se povećavao tokom višestrukih ciklusa terapije.

Neurološki događaji

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)/sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Znaci i simptomi su uključivali poremećaj vida, glavobolju, epileptične napade i promenjeno mentalno stanje, sa ili bez pridružene hipertenzije. Dijagnozu PRES/RPLS je potrebno je potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za

PRES/RPLS, uključujući tu i već postojeće bolesti pacijenata, hipertenziju, imunosupresivnu terapiju i/ili hemioterapiju.

Neutropenija

Tokom terapije lekom MabThera zabeležena je pojava neutropenije, u većini slučajeva prolaznog karaktera i blagog do umerenog intenziteta. Neutropenija se može javiti nekoliko meseci nakon primene leka MabThera (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

U placebo kontrolisanim periodima kliničkih studija, 0,94% (13/1382) pacijenata lečenih lekom MabThera i 0,27% (2/731) pacijenata koji su primali placebo su razvili tešku neutropeniju.

Neutropenija, uključujući teške slučajeve neutropenije sa odloženim početkom i perzistentnu neutropeniju, su prijavljivani retko u postmarketinškom periodu, a neki su povezani sa fatalnim infekcijama.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma retko su prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (*Lyell-ov sindrom*) i Stivens-Džonsonov sindrom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Laboratorijski nalazi

Hipogamaglobulinemija (IgG ili IgM ispod donjeg limita normalnih vrednosti) zabeležena je kod pacijenata sa RA koji su lečeni lekom MabThera. Nije bilo povećanja stope svih infekcija ili ozbiljnih infekcija nakon pojave sniženih IgG ili IgM (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Mali broj spontanih slučajeva i slučajeva iz literature, hipogamaglobulinemije, zabeležen je kod dece lečene lekom MabThera, od kojih su neki bili ozbiljni i zahtevali su supstitucionu terapiju imunoglobulinima. Posledice dugotrajne deplecije B ćelija u pedijatrijskoj populaciji su nepoznate.

Iskustvo sa primenom kod granulomatoze sa poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa

U kliničkoj studiji kod granulomatoze sa poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa, 99 pacijenata lečeno je lekom MabThera (375 mg/m², jednom nedeljno tokom 4 nedelje) i glukokortikoidima (videti odeljak *Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lek koje su navedene u Tabeli 3 su sve neželjene reakcije koje su se javile sa učestalošću $\geq 5\%$ kod grupe koja je primala lek MabThera.

Tabela 3. Neželjene reakcije koje su se javljale tokom 6 meseci kod $\geq 5\%$ pacijenata koji su primali lek MabThera, i sa većom učestalošću nego u grupi koja je primala komparator, u pivotalnoj kliničkoj studiji

Klasa sistema organa	Rituksimab
Neželjeni događaj	(n=99)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Trombocitopenija	7%
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja	18%
Dispepsija	6%

Opstipacija	5%
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Periferni edem	16%
Poremećaji imunskog sistema	
Sindrom oslobađanja citokina	5%
Infekcije i infestacije	
Infekcije urinarnog trakta	7%
Bronhitis	5%
Herpes zoster	5%
Nazofaringitis	5%
Ispitivanja	
Smanjen nivo hemoglobina	6%
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Hiperkalijemija	5%
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Grčevi mišića	18%
Artralgija	15%
Bol u leđima	10%
Slabost mišića	5%
Bol u mišićima i kostima	5%
Bol u ekstremitetima	5%
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	10%
Tremor	10%
Psijatrijski poremećaji	
Nesanica	14%
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Kašalj	12%

Dispneja	11%
Epistaksa	11%
Zapušen nos	6%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Akne	7%
Vaskularni poremećaji	
Hipertenzija	12%
Crvenilo	5%

Odabrane neželjene reakcije

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Reakcije vezane za infuziju u GPA i MPA kliničkim studijama definisane su kao bilo koja neželjena reakcija koja se javi u roku od 24 sata nakon infuzije, a istraživač smatra da je povezana sa infuzijom. Devedeset devet pacijenata je lečeno lekom MabThera i kod 12% se javila bar jedna reakcija povezana sa primenom infuzije. Sve ove reakcije su bile CTC gradusa 1 ili 2. Najčešće su se javljali sindrom oslobađanja citokina, crvenilo, iritacija grla i tremor. Lek MabThera je primenjivan u kombinaciji sa intravenskim glukokortikoidima koji mogu da umanje incidencu i težinu ovih reakcija.

Infekcije

Kod 99 pacijenata lečenih lekom MabThera ukupna stopa infekcija iznosila je 237 na 100 pacijent-godina (95% CI 197–285), u trenutku primarnog parametra praćenja nakon 6 meseci. Infekcije su uglavnom bile blage do umerene i uključivale su uglavnom infekcije gornjeg respiratornog trakta, herpes zoster i infekcije urinarnog trakta. Stopa teških infekcija je iznosila 25 na 100 pacijent-godina. Najčešće prijavljivane teške infekcije u grupi pacijenata koja je primala lek MabThera bila je pneumonija, sa stopom od 4%.

Maligniteti

Incidencija maligniteta kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom lečenih lekom MabThera u kliničkim studijama iznosila je 2,00 na 100 pacijent-godina na dan završetka studije (kada je period praćenja istekao za poslednjeg pacijenta). Na osnovu standardizovanog odnosa incidenci, incidencija maligniteta je slična onoj koja je ranije prijavljivana kod pacijenata obolelih od ANCA vaskulitisa.

Poremećaji kardiovaskularnog sistema

Kardiološki neželjeni događaji javljali su se sa učestalošću od približno 273 na 100 pacijent godina (95% CI 149-470), u trenutku primarnog parametra praćenja nakon 6 meseci. Stopa ozbiljnih neželjenih događaja je iznosila 2,1 na 100 pacijent-godina (95% CI 3-15). Najčešći prijavljivani neželjeni događaji su bili tahikardija (4%) i atrijalna fibrilacija (3%) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Neurološki događaji

Slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)/sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) su prijavljeni i u autoimunskim bolestima. Znaci i simptomi su uključivali poremećaj vida, glavobolju, epileptične napade i promenjeno mentalno stanje, sa ili bez pridružene hipertenzije. Dijagnozu PRES/RPLS je potrebno potvrditi snimanjem mozga. U prijavljenim slučajevima postojali su faktori rizika za PRES/RPLS, uključujući tu i već postojeće bolesti kod pacijenata, hipertenziju, imunosupresivnu terapiju i/ili hemioterapiju.

Reaktivacija hepatitisa B

Mali broj slučajeva reaktivacije hepatitisa B, od kojih neki sa fatalnim ishodom, prijavljen je kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom lečenih lekom MabThera u postmarketinškom praćenju.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija (IgA, IgG ili IgM ispod donje granice normale) prijavljivana je kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom lečenih lekom MabThera u kliničkim studijama. Nakon 6 meseci, u aktivno kontrolisanoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji neinferiornosti, u grupi pacijenata lečenih lekom MabThera 27%, 58% i 51% pacijenata koji su imali normalan nivo imunoglobulina na početku, imali su nizak nivo IgA, IgG i IgM, u poređenju sa 25%, 50% i 46% u grupi sa ciklofosamidom. Nije bilo povećanja stope ukupnih infekcija ili teških infekcija kod pacijenata sa niskim IgA, IgG i IgM.

Neutropenija

U aktivno kontrolisanoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji neinferiornosti primene leka MabThera u granulomatozi sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom, 24% pacijenata u grupi koja je primala lek MabThera (jedan ciklus) i 23% pacijenata u grupi koja je primala ciklofosamid, razvili su neutropeniju gradusa 3 ili više. Neutropenija nije bila povezana sa приметnim povećanjem teških infekcija kod pacijenata lečenih lekom MabThera. Efekat primene više ciklusa leka MabThera na razvoj neutropenije kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom nije ispitivan u kliničkoj studiji.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma retko prijavljivani su i toksična epidermalna nekroliza (*Lyell*-ov sindrom) i Stivens-Džonsonov sindrom, od kojih neki slučajevi sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Iz kliničkih studija na ljudima, dostupne su samo ograničene informacije o primeni doza leka MabThera za intravensku primenu koje su veće od odobrenih. Najveća intravenski primenjena doza do sada je 5000 mg (2250 mg/m²), a testirana je u sklopu ispitivanja postupnog povećanja doze kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom. Nisu uočeni dodatni bezbednosni signali.

Pacijenti koji su primili veću dozu od dozvoljene treba odmah da prekinu infuziju i da budu pažljivo praćeni. U postmarketinškom praćenju prijavljeno je pet slučajeva preoziranja lekom MabThera. U tri slučaja nije bilo prijavljenih neželjenih događaja. Dva neželjena događaja koja su prijavljena su bila simptomi slični gripu, pri dozi od 1,8 g rituksimaba, i fatalni respiratorni kolaps, pri dozi od 2 g rituksimaba.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-citrat, dihidrat;

polisorbat 80;
natrijum-hlorid;
natrijum-hidroksid;
hlorovodonična kiselina;
voda za injekcije

Inkompatibilnost

Nisu primećene inkompatibilnosti između leka MabThera i polivinil hlorida ili polietilenskih kesa ili setova za infuziju.

Rok upotrebe

Neotvoren lek:
30 meseci.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Upotrebiti odmah.

Pripremljeni rastvor za infuziju leka MabThera je fizički i hemijski stabilan u trajanju od 24 sata na 2°C do 8°C i potom još 12 sati na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor za infuziju treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, trajanje čuvanja i uslovi pre upotrebe su isključiva odgovornost korisnika, i normalno se rastvor ne čuva duže od 24 sata na 2°C do 8°C, osim ako se razblaženje ne obavlja u kontrolisanim i provereno aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C do 8°C). Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja leka nakon razblaživanja, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/10 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od prozirnog stakla tipa I sa zatvaračem od butil gume i sa sadržajem 100 mg rituksimaba u 10 mL. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 bočice i Uputstvom za lek.

MabThera, koncentrat za rastvor za infuziju, 500 mg/50 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od prozirnog stakla tipa I sa zatvaračem od butil gume i sa sadržajem 500 mg rituksimaba u 50 mL. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 1 bočicom i Uputstvom za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek MabThera se pušta u promet u sterilnim, apirogenim bočicama za jednokratnu upotrebu bez sadržaja konzervansa.

Aseptičnim putem izvući neophodnu količinu leka MabThera i razblažiti do izračunate koncentracije od 1 do 4 mg/mL rituksimaba u kesi za infuziju koja sadrži sterilni, apirogeni natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%) rastvor za injekciju ili 5% rastvor D-glukoze u vodi. Za mešanje ovog rastvora, pažljivo okrenite kesu da se izbegne stvaranje pene. Mora se voditi računa da se obezbedi sterilnost pripremljenog rastvora. Budući da

ovaj lek ne sadrži nikakve antimikrobne konzervanse ili bakteriostatske agense, mora se primeniti aseptična tehnika. Parenteralne lekove treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica i promenu boje pre primene.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.