

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

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

INN: rituksimab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedan mL ovog rastvora sadrži 10 mg rituksimaba.

Jedna bočica sadrži 100 mg rituksimaba.

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

Jedan mL ovog rastvora sadrži 10 mg rituksimaba.

Jedna bočica sadrži 500 mg rituksimaba.

Rituksimab je genskim inženjeringom dobijeno himerno mišje/humano monoklonsko antitelo koje predstavlja glikozilovani imunoglobulin sa konstantnim regionima humanog IgG1 i mišjim sekvencama varijabilnih regiona lakih i teških lanaca. Ovo antitelo se proizvodi u kulturi ćelijske suspenzije sisara (jajnici kineskog hrčka) i potom prečišćava afinitetnom hromatografijom i jonskom izmenom, uključujući specifične procedure uklanjanja i inaktivacije virusa.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

MabThera, 100 mg/10 mL, koncentrat za rastvor za infuziju: Ovaj lek sadrži 2,3 mmol (52,6 mg) natrijuma po bočici sa 10 mL rastvora.

MabThera, 500 mg/50 mL, koncentrat za rastvor za infuziju: Ovaj lek sadrži 11,5 mmol (263,2 mg) natrijuma po bočici sa 50 mL rastvora.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do opalescentan, bezbojan do slabo žućkast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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 indikovana za pacijente sa folikularnim limfomom koji odgovaraju na indukcionu terapiju.

Lek MabThera je indikovana 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 indikovana 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 indikovana 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 5.1 za dodatne informacije.

Reumatoidni artritis

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

4.2. 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 4.4).

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 5.1).

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 $> 25 \times 10^9/L$ 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/m^2 telesne površine nultog dana prvog terapijskog ciklusa, a potom 500 mg/m^2 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 poliangiitismom 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 poliangiitismom i mikroskopskog poliangiitisa je 375 mg/m^2 telesne površine, koja se primenjuje u vidu intravenske infuzije jednom nedeljno, tokom 4 nedelje (ukupno četiri infuzije).

Kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitismom ili mikroskopskim poliangiitismom 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 4.4). 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 4.8) 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.

4.3. 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 6.1.

Aktivne, teške infekcije (videti odeljak 4.4).

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 6.1.

Aktivne, teške infekcije (videti odeljak 4.4).

Pacijenti u teškom imunokompromitovanom stanju.

Teška srčana insuficijencija (klasa IV po klasifikaciji New York Heart Association) ili teška, nekontrolisana bolest srca (videti odeljak 4.4 za druga kardiovaskularna oboljenja)

4.4. 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 4.8).

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 4.2) 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 4.8. 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, atrijska 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 atrijski 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 4.8). Lek MabThera ne treba primenjivati kod pacijenata sa aktivnim ozbiljnim infekcijama (npr. tuberkulozom, sepsom ili oportunističkim infekcijama, videti odeljak 4.3).

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 4.8).

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 4.8). 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 procenjivano 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 4.8). Uslučaju takvog događaja, ukoliko postoji sumnja da su povezani sa primenom leka MabThera, terapija se moratrajno obustaviti.

Reumatoidni artritis, granulomatoza sa poliangiitismom 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 4.2 i odeljak 4.8).

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 4.8). 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 atrijalna 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 4.8).

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. 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 5.1).

Teške infekcije, uključujući i one sa smrtnim ishodom, mogu da se pojave tokom terapije lekom MabThera (videti odeljak 4.8). Lek MabThera ne treba primenjivati kod pacijenata sa aktivnim i/ili teškim infekcijama (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim infekcijama, videti odeljak 4.3) 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 4.8). 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 artritism, granulomatozom sa poliangiitismom i mikroskopskim poliangiitismom 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 4.8).

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 4.8). 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 4.5). 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 4.8), raspoloživi podaci ne ukazuju na povećani rizik od pojave maligniteta. Ipak, u ovom trenutku se ne može isključiti mogući rizik od razvoja solidnih tumora.

4.5. 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.

4.6. 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 5.3). 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.

4.7. 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.

4.8. 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 4.4.
- Infekcije, videti odeljak 4.4.
- Kardiovaskularni događaji, videti odeljak 4.4.

Ostale prijavljene ozbiljne neželjene reakcije uključuju reaktivaciju hepatitisa B i PML (videti odeljak 4.4).

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		anafilaksa	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 suzenja, 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 artritisom (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 4.4).

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 4.4) 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 4.2 i 4.4). 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 4.4).

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 4.4).

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 4.4).

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 poliangiitismom i mikroskopskog poliangiitisa

U kliničkoj studiji kod granulomatoze sa poliangiitismom i mikroskopskog poliangiitisa, 99 pacijenata lečeno je lekom MabThera (375 mg/m², jednom nedeljno tokom 4 nedelje) i glukokortikoidima (videti odeljak 5.1).

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 Neželjeni događaj	Rituksimab (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%
Psihijatrijski 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

Incidenca 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 peroid praćenja istekao za poslednjeg pacijenta). Na osnovu standardizovanog odnosa incidenci, incidenca 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 4.4).

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 ciklofosfamidom. 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 ciklofosfamid, 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

4.9. Predoziranje

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 predoziranja 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastični agensi, Monoklonska antitela

ATC šifra: L01XC02

Rituksimab se vezuje specifično za transmembranski antigen, CD20, neglikozilovani fosfoprotein lociran na pre-B i zrelih B limfocitima. Ovaj antigen se eksprimira na >95% svih B ćelijskih non-Hodgkinovih limfoma.

CD20 se nalazi i na normalnim i na malignim B ćelijama, ali ne na hematopoetskim matičnim ćelijama, pro-B ćelijama, normalnim ćelijama plazme ili drugom normalnom tkivu. Ovaj antigen se ne internalizuje po vezivanju antitela i ne odvajava se sa ćelijske površine. CD20 ne cirkuliše u plazmi kao slobodni antigen i na taj način nije u kompeticiji za vezivanje antitela.

Fab domen rituksimaba se vezuje za CD20 antigen na B limfocitima, a Fc domen može pokrenuti efektorske funkcije imunskog sistema koje posreduju u lizi B ćelija. U moguće mehanizme efektorski posredovane lize ćelija spadaju citotoksičnost koja zavisi od komplemента (CDC) koja proističe iz vezivanja C1q, i ćelijska citotoksičnost koja zavisi od antitela (ADCC) posredovana putem jednog ili više Fc γ receptora na površini granulocita, makrofaga i NK ćelija. Pokazano je i da vezivanje rituksimaba za CD20 antigen na B limfocitima indukuje ćelijsku smrt apoptozom.

Srednji broj B ćelija u perifernoj cirkulaciji opada na vrednost ispod normale po završetku prve doze leka MabThera. Kod pacijenata koji su lečeni od hematoloških maligniteta, oporavak B ćelija započinje u roku od 6 meseci po terapiji, i uglavnom se vraća se na normalne vrednosti do 12 meseci po završetku terapije, iako kod nekih pacijenata ovaj proces može trajati duže (do medijane vremena od 23 meseca nakon indukcione terapije). Kod obolelih od reumatoidnog artritisa, neposredna deplecija B ćelija u perifernoj krvi beleži se posle dve infuzije od 1000 mg leka MabThera koje se primenjuju u razmaku od 14 dana. Broj B ćelija u perifernoj krvi počinje da se povećava od 24. nedelje, a kod većine pacijenata dokazi o repopulaciji ćelija se registruju do 40. nedelje, bilo da se lek MabThera primenjuje kao monoterapija, ili u kombinaciji sa metotreksatom. Mali broj pacijenata je imao prolongiranu depleciju perifernih B ćelija tokom 2 godine ili više posle poslednje doze leka MabThera. Kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom ili mikroskopskim poliangiitisom, broj B ćelija u perifernoj krvi smanjen je na <10 ćelije/mikrolitru nakon dve nedeljne infuzije rituksimaba 375 mg/m², i ostao je na tom nivou kod većine pacijenata tokom 6 meseci. Kod većine pacijenata (81%) javljali su se znaci povećanja B ćelija, sa brojem ćelija >10 ćelija/mikrolitru od 12-tog meseca, i taj broj pacijenata se do 18. meseca povećao na 87%.

Kliničko iskustvo sa non-Hodgkinovim limfomom i hroničnom limfocitnom leukemijom

Folikularni limfom:

Monoterapija

Inicijalna terapija, jednom nedeljno, ukupno četiri doze

U pivotalnoj studiji, 166 pacijenata sa relapsnim ili hemiorezistentnim niskogradiranim ili folikularnim B ćelijskim NHL primali su 375 mg/m² leka MabThera kao intravensku infuziju jednom nedeljno, ukupno četiri doze. Ukupna stopa odgovora (ORR) u populaciji svih randomizovanih pacijenata (eng. *intent-to-treat*, ITT) iznosila je 48% (CI_{95%} 41% - 56%) sa 6% kompletnih odgovora (CR) i 42% parcijalnih odgovora (PR). Medijana vremena do progresije bolesti (eng. *time to progression*, TTP) za pacijente koji su odgovorili na lečenje iznosila je 13,0 meseci. U analizi podgrupa, pokazano je da je ORR bila veća kod pacijenata sa IWF B, C i D histološkim podtipom u poređenju sa podtipom IWF A (58% prema 12%), veća kod pacijenata kod kojih je najveći prečnik najveće lezije iznosio <5 cm u poređenju sa 7 cm (53% prema 38%) i veća kod pacijenata sa hemiosenzitivnim recidivom u poređenju sa hemiorezistentnim (definisano kao trajanje odgovora <3 meseca) recidivom (50% prema 22%). ORR kod pacijenata prethodno tretiranih autolognim transplantatom kostne srži (ABMT) iznosila je 78% prema 43% kod pacijenata bez ABMT. Ni godine starosti, pol, stepen limfoma, inicijalna dijagnoza, prisustvo ili odsustvo voluminozne tumorske mase, normalni ili visoki LDH niti prisustvo ektranodalne bolesti nisu imali statistički značajan uticaj (Fišerov test verovatnoće) na odgovor na terapiju lekom MabThera. Statistički značajna korelacija je bila primećena između stope odgovora i zahvaćenosti kostne srži. Odgovor je bio prisutan kod 40% pacijenata sa transplantatom kostne srži u poređenju sa 59% pacijenata bez zahvaćenosti kostne srži (p=0,0186). Ovakav nalaz nije potvrđen postepenom logističkom regresionom analizom u kojoj su sledeći faktori

identifikovan kao prognostički: histološki tip, pozitivnost na bcl-2 pre započinjanja terapije, rezistencija na poslednju hemioterapiju i voluminozna tumorska masa.

Inicijalna terapija, jednom nedeljno, ukupno osam doza

U multicentričnoj, nekomparativnoj studiji 37 pacijenata sa recidivirajućim ili hemio rezistentnim, niskogradiranim ili folikularnim B ćelijskim NHL primali su po 375 mg/m² leka MabThera u vidu intravenske infuzije jednom nedeljno, ukupno osam doza. ORR je iznosila 57% (95% CI; 41% - 73%; CR 14%, PR 43%), a projektovana medijana TTP za pacijente koji su odgovorili na terapiju je bila 19,4 meseci (raspon 5,3 do 38,9 meseci).

Inicijalna terapija, voluminozna tumorska masa, jednom nedeljno, ukupno četiri doze

U objedinjenim podacima iz tri ispitivanja, 39 pacijenata sa recidivirajućim ili hemio rezistentnim oblikom bolesti, voluminoznom tumorskom masom (pojedinačna lezija ≥10 cm u prečniku), nisko gradiranim ili folikularnim B ćelijskim NHL primali su 375 mg/m² leka MabThera u vidu intravenske infuzije jednom nedeljno ukupno četiri doze. ORR je iznosila 36% (CI_{95%} 21% - 51%; CR 3%, PR 33%), a projektovana medijana TTP za pacijente su odgovorili na terapiju je bila 9,6 meseci (raspon 4,5 do 26,8 meseci).

Ponovna terapija, jednom nedeljno, ukupno četiri doze

U multicentričnoj, nekomparativnoj studiji, 58 pacijenata sa relapsnim ili hemio rezistentnim, niskogradiranim ili folikularnim B ćelijskim NHL koji su postigli očekivan klinički odgovor na prethodnu terapiju lekom MabThera, ponovo su tretirani sa po 375 mg/m² leka MabThera u vidu intravenske infuzije jednom nedeljno, ukupno osam doza. Tri pacijenta su već primila dva ciklusa terapije lekom MabThera pre uključivanja u studiju, pa su u studiji bila podvrgnuta trećem ciklusu terapije. Dva pacijenta su dva puta ponovo tretirani tokom ispitivanja. Za 60 ponovnih tretmana u ovom ispitivanju, ORR je iznosila 38% (95% CI 26% - 51%; CR 10%, PR 28%), a projektovana medijana TTP za pacijente koji su odgovorili na terapiju je bila 17,8 meseci (raspon 5,4 do 26,6 meseci). To je povoljnije u poređenju sa TTP postignutim nakon prethodnog ciklusa lečenja lekom MabThera (12,4 meseci).

Inicijalni tretman, u kombinaciji sa hemioterapijom

U otvorenom, randomizovanom ispitivanju, ukupno 322 prethodno nelečena pacijenta obolela od niskogradiranog ili folikularnog B ćelijskog NHL bilo je nasumično raspodeljeno da prima ili CVP hemioterapiju (ciklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do maksimalno 2 mg dnevno prvog dana i prednizolon 40 mg/m² prvog do petog dana) svake tri nedelje tokom trajanje 8 ciklusa ili lek MabThera 375 mg/m² u kombinaciji sa CVP (R-CVP). Lek MabThera je primenjivan prvog dana svakog terapijskog ciklusa. Ukupno 321 pacijenata (162 R-CVP, 159 CVP) primalo je terapiju i analizirana je efikasnost. U vreme analize, medijana praćenja pacijenata je iznosila 53 meseca. R-CVP je doveo do značajne koristi u odnosu na CVP za postizanje primarnog parametra praćenja, vremena do neuspeha tretmana (27 meseci u poređenju sa 6,6 meseci, p<0,0001, log-rank test). Procenat pacijenata kod kojih je došlo do odgovora tumora na terapiju (CR, CRu, PR) bio je značajno veći (p<0,0001 Chi-Square test) u R-CVP grupi (80,9%) u poređenju sa CVP grupom (57,2%). Lečenje sa R-CVP značajno je produžilo vreme do progresije bolesti ili smrti u poređenju sa CVP, 33,6 u poređenju sa 14,7 meseci (p<0,0001, log-rank test). Medijana odgovora je bila 37,7 meseci u R-CVP grupi, u poređenju sa 13,5 meseci u CVP grupi (p<0,0001, log-rank test).

Razlika među grupama u odnosu na ukupno preživljavanje bila je klinički značajna (p=0,029, log-rank test stratifikovan po centrima): procenat preživljavanja posle 53 meseca bio je 80,9% u grupi na R-CVP u poređenju sa 71,1% pacijenata u CVP grupi.

Rezultati u tri druge randomizovane studije u kojima je lek MabThera primenjivan u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim režimom osim CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon α) takođe su pokazali značajno poboljšanje u stopi odgovora, vremenski zavisnih parametara kao i ukupnom preživljavanju. Ključni rezultati sve četiri studije prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4. Pregled ključnih rezultata četiri randomizovane studije faze III koje su procenjivale korist primene leka MabThera u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima kod folikularnog limfoma

Studija	Terapija, N	Medijana praćenja, meseci	ORR, %	CR, %	Medijana TTF/PFS/EFS, meseci	Stopa OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medijana TTP: 14,7 33,6 p<0.0001	Do 53. meseca 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medijana TTF: 2,6 god. Nije dostignuto p<0,001	Do 18. meseca 90 95 P=0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medijana PFS: 28,8 Nije dostignuto p<0,0001	Do 48. meseca 74 87 P=0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medijana EFS: 36 Nije dostignuto p<0,0001	Do 42. meseca 84 91 P=0,029

EFS – Preživljavanje bez pojave događaja (eng. *Event Free Survival*)

TTP - Vreme do progresije bolesti ili smrti (eng. *Time to progression or death*)

PFS - Preživljavanje bez progresije bolesti (eng. *Progression Free Survival*)

TTF - Vreme do neuspeha terapije (eng. *Time to Treatment Failure*)

Stopa OS – stopa preživljavanja u vreme analize rezultata (eng. *Overall Survival rates*)

Terapija održavanja

Prethodno nelečeni folikularni limfom

U prospektivnoj, otvorenoj, međunarodnoj, multicentričnoj studiji faze III, 1193 pacijenata sa prethodno nelečenim, uznapredovalim folikularnim limfomom, primilo je indukcionu terapiju R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ili R-FCM (n=44), prema izboru istraživača. Ukupno 1078 pacijenata je odgovorilo na indukcionu terapiju, od kojih je 1018 randomizacijom podeljeno u dve grupe: da primaju MabThera terapiju održavanja (n=505) ili da budu na opservaciji (n=513). Ove dve terapijske grupe su bile usklađene u pogledu statusa bolesti i karakteristika pre uvođenja terapije. MabThera terapija održavanja se sastojala u primeni jedne infuzije leka MabThera u dozi od 375mg/m² telesne površine svaka dva meseca do progresije bolesti ili najviše do dve godine.

Nakon medijane vremena opservacije od 25 meseci od randomizacije, terapija održavanja lekom MabThera je dovela do klinički relevantnog i statistički značajnog poboljšanja u primarnom parametru praćenja, tj. preživljavanju bez progresije bolesti prema proceni istraživača (PFS) u poređenju sa grupom pacijenata sa prethodno nelečenim folikularnim limfomom u opservacionoj grupi. (Tabela 5).

Značajna korist od terapije održavanja lekom MabThera je primećena i u sekundarnim parametrima praćenja: preživljavanje bez pojave događaja (EFS), vreme do sledeće antilimfomske terapije (eng. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNLT), vreme do sledeće hemioterapije (eng. *time to next chemotherapy*, TNCT) i stopa ukupnog odgovora (ORR) (Tabela 5). Rezultati primarnih analiza su potvrđeni dugotrajnim praćenjem

(medijana vreme posmatranja: 48 meseci i 73 meseca), i dodati su u Tabelu 5, gde je prikazano poređenje između 25,48 i 73 meseci perioda praćenja.

Tabela 5. Faza održavanja: pregled rezultata efikasnosti za lek MabThera u odnosu na opservacionu grupu nakon medijane vremena posmatranja od 73 meseca (u poređenju sa rezultatima primarne analize bazirane na osnovu medijane vremena posmatranja od 25 meseci i ažuriranim analizama baziranim na osnovu medijane vremena praćenja od 48 meseci)

	Opservaciona grupa N=513	MabThera N=505	Log-rank p-vrednost	Smanjenje rizika
Primarna efikasnost				
PFS (medijana)	48,5 meseci [48,4 meseci] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	42% [45%] (50%)
Sekundarna efikasnost				
EFS (medijana)	48,4 meseci [47,6 meseci] (37,8 meseci)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (medijana)	NR [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (medijana)	71,0 meseci [60,2 meseca] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (medijana)	85,1 meseci [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
ORR*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74%)	<0,0001 [#] [<0,0001 [#]] (<0,0001)	OR=2,43 [OR=2,43] (OR=2,33)
Stepen kompletnog odgovora (CR/CRu)	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	OR=2,34 [OR=2,34] (OR=2,21)

* na kraju perioda održavanja/praćenja; # p-vrednost za chi squared test,

Vrednosti van zgrade odgovaraju medijani vremena posmatranja od 73 meseci, vrednosti u srednjim zgradama odgovaraju medijani vremena posmatranja od 48 meseci, a vrednosti u malim zgradama odgovaraju medijani vremena posmatranja od 25 meseci (primarna analiza).

PFS - preživljavanje bez progresije; EFS - preživljavanje bez pojave događaja; OS - ukupno preživljavanje; TNLT - vreme do sledeće antilimfomske terapije; TNCT - vreme do sledeće hemioterapije; ORR - ukupna stopa odgovora; NR - nije prostgnuto za vreme trajanja studije. OR: odnos šansi.

Terapija održavanja lekom MabThera donela je konzistentnu korist u svim unapred definisanim ispitivanim podgrupama: pol (muški, ženski), godine (< 60 godina, ≥ 60 godina), FLIPI skor (≤1,2 ili ≥3), indukciona terapija (R-CHOP, R-CVP ili R-FCM) i nezavisno od stepena odgovora na indukcionu terapiju (CR, CRu ili PR). Istraživačka analiza koristi od terapije održavanja pokazala je manje izražen efekat kod starijih pacijenata (>70 godina starosti), ali uzorci su bili mali.

Relapsni/refraktarni folikularni limfom

U prospektivnoj, otvorenoj, međunarodnoj, multicentričnoj studiji faze III, 465 pacijenata sa relapsnim/refraktarnim folikularnim limfomom randomizovano je raspoređeno u prvom delu da primaju indukcionu terapiju CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon; n=231) ili lek MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). Ove dve terapijske grupe su bile usklađene u pogledu statusa bolesti i karakteristika pre uvođenja terapije. Ukupno 334 pacijenata koji su postigli kompletnu ili delimičnu remisiju po indukcionoj terapiji podeljeni su u drugom delu u grupu koja je primala terapiju održavanja lekom MabThera (n=167) ili u opservacionu grupu (n=167). Terapija održavanja lekom MabThera sastojala se od primene jedne infuzije leka MabThera u dozi od 375 mg/m² površine tela na svaka 3 meseca do progresije bolesti ili najduže do dve godine.

Konačna analiza efikasnosti obuhvatila je sve pacijente koji su randomizovani u oba dela ove studije. Posle medijane perioda opservacije od 31 mesec za pacijente koji su randomizovani u fazi indukcije, terapija R-CHOP je značajno popravila ishod za pacijente sa relapsnim/refraktarnim limfomom u poređenju sa terapijom CHOP (videti Tabelu 6).

Tabela 6. Indukciona faza: pregled rezultata efikasnosti za CHOP u poređenju sa R-CHOP (medijana vremena opservacije 31 mesec)

	CHOP	R-CHOP	p-vrednost	Smanjenje rizika ¹⁾
Primarna efikasnost				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NP
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NP
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NP

¹⁾Procene su izračunavane na osnovu koeficijenta verovatnoće

²⁾Poslednji odgovor na tumor koji je procenjivao ispitivač. „Primarni“ statistički test za „odgovor“ bio je trend test: CR u poređenju sa PR u odnosu na izostanak odgovora (p<0,0001).

Skraćenice: NP - nema podataka; ORR – ukupna stopa odgovora; CR – kompletni odgovor; PR – delimični odgovor.

Za pacijente koji su randomizovani u fazu održavanja u ovoj studiji, medijana trajanja opservacije iznosila je 28 meseci od randomizacije u tu fazu. Terapija održavanja lekom MabThera je dovela do klinički relevantnog i statistički značajnog poboljšanja u postizanju primarnog parametra praćenja, što je bio PFS (vreme od randomizacije na terapiju održavanja do relapsa, progresije bolesti ili smrti) u poređenju sa opservacionom grupom (p<0,001 log-rank test). Medijana PFS iznosila je 42,2 meseca u grupi koja je primala terapiju održavanja lekom MabThera, u poređenju sa 14,3 meseci u opservacionoj grupi. Korišćenjem Koksove regresione analize, pokazano je da je rizik od progresije bolesti ili smrti smanjen za 61% terapijom održavanja lekom MabThera u poređenju sa opservacionom grupom(CI 95%; 45%-72%). Stope preživljavanja bez progresije bolesti, procenjene po Kaplan-Majeru posle 12 meseci, iznosile su 78% u grupi koja je primala terapiju održavanja lekom MabThera, u poređenju sa 57% u opservacionoj grupi. Analiza ukupnog preživljavanja potvrdila je značajnu korist od terapije održavanja lekom MabThera u poređenju sa opservacionom grupom(p=0,0039 log-rank test). Terapija održavanja lekom MabThera smanjila je rizik od smrti za 56% (CI 95%; 22%-75%).

Tabela 7. Faza održavanja: pregled rezultata efikasnosti leka MabThera u poređenju sa opservacionom grupom (medijana vremena posmatranja 28 meseci)

Parametar efikasnosti	Procena medijane vremena do pojave događaja, po Kaplan-Majeru (u mesecima)			Smanjenje rizika
	Opservaciona grupa (N=167)	MabThera (N=167)	Log-rank p-vrednost	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Ukupno preživljavanje	NR	NR	0,0039	56%
Vreme do nove terapije limfoma	20,1	38,8	<0,0001	50%
Preživljavanje bez bolesti ^{a)}	16,5	53,7	0,0003	67%

Analiza podgrupa				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	<0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR – nije dostignut; ^{a)} primenjuje se samo na pacijente koji dostignu CR

Korist od terapije održavanja lekom MabThera potvrđena je u svim analiziranim podgrupama, nezavisno od režima indukcije (CHOP ili R-CHOP) ili kvaliteta odgovora na indukcionu terapiju (CR ili PR) (Tabela 7). Terapija održavanja lekom MabThera značajno produžava medijanu PFS kod pacijenata koji reaguju na indukcionu terapiju CHOP (srednje PFS 37,5 meseci prema 11,6 meseci, $p < 0,0001$) kao i kod onih koji reaguju na indukciju R-CHOP (srednje PFS 51,9 meseci prema 22,1 meseci, $p = 0,0071$). Iako su podgrupe bile male, terapija održavanja lekom MabThera je donela značajnu korist u smislu ukupnog preživljavanja i za pacijente koji reaguju na CHOP i za pacijente koji reaguju na R-CHOP. Ipak, za potvrdu ovog zapažanja je potrebno duže vreme.

Difuzni non-Hodgkinov krupnoćelijski B limfom

U otvorenom, randomizovanom ispitivanju, ukupno 399 prethodno nelečenih bolesnika starijeg životnog doba (starosti 60 do 80 godina) obolelih od difuznog B krupnoćelijskog limfoma primalo je standardnu CHOP hemioterapiju (ciklofosamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do maksimalno 2 mg dnevno prvog dana i prednizolon 40 mg/m² prvog do petog dana) svake tri nedelje tokom trajanja 8 ciklusa ili lek MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Lek MabThera je primenjivan prvog dana svakog terapijskog ciklusa.

Konačna analiza efikasnosti uključila je sve randomizovane pacijente (197 CHOP, 202 R-CHOP) koji su imali srednje vreme praćenja od približno 31 mesec. Dve terapijske grupe bile su ujednačene u osnovnim karakteristikama bolesti i stanju bolesti. Finalna analiza je potvrdila da je terapija R-CHOP praćena klinički relevantnim i statistički značajnim poboljšanjem trajanja preživljavanja bez pojave događaja (primarni parametar efikasnosti; ovde se pod događajima podrazumevaju smrt, recidiv ili progresija limfoma ili uvođenje nove terapije protiv limfoma ($p = 0,0001$)). Prema Kaplan-Majerovoj analizi, medijana preživljavanja bez događaja je iznosila 35 meseci u grupi R-CHOP u poređenju sa 13 meseci u grupi CHOP, što predstavlja smanjenje rizika od 41%. Posle 24 meseca, procena ukupnog preživljavanja iznosila je 68,2% u grupi R-CHOP u poređenju sa 57,4% u grupi CHOP. Naknadna analiza trajanja ukupnog preživljavanja sprovedena je nakon medijanepraćenja od 60 meseci potvrdila je korist od R-CHOP u poređenju sa grupom CHOP ($p = 0,0071$), što predstavlja smanjenje rizika od 32%.

Analiza svih sekundarnih parametara (stope odgovora, preživljavanja bez progresije, preživljavanje bez bolesti, trajanje odgovora) potvrdila je pozitivno dejstvo terapije R-CHOP u poređenju sa grupom CHOP. Ukupna stopa odgovora posle 8 ciklusa iznosila je 76,2% u grupi R-CHOP i 62,4% u grupi CHOP ($p = 0,0028$). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46%, a rizik od recidiva za 51%.

U svim podgrupama pacijenata (pol, godine starosti, IPI (eng. *International Prognostic Index*) podešen za godine starosti, stadijum An Arbor, ECOG (eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*), $\beta 2$ mikroglobulin, LDH, albumin, B simptomi, voluminozna tumorska masa, ekstrapodalne lokacije, zahvaćenost kostne srži), koeficijenti rizika za preživljavanje bez događaja i ukupno preživljavanje (R-CHOP u poređenju sa grupom CHOP) bili su manji od 0,83 odnosno 0,95. R-CHOP je bio povezan sa poboljšanjem ishoda za pacijente visokog i niskog rizika u skladu sa IPI podešenom za godine starosti.

Klinički laboratorijski nalazi

Ni kod jednog od 67 pacijenata ispitivanih na humano antimišje antitelo (HAMA) nije prijavljena nijedna reakcija. Od 356 pacijenata procenjivanih na HACA, pozitivno je bilo 1,1% (4 pacijenta).

Hronična limfocitna leukemija

U dve otvorene, randomizovane kliničke studije, ukupno 817 prethodno nelečenih pacijenata i 552 pacijenta sa relapsnom/refraktarnom HLL randomizovani su tako da dobijaju ili FC hemioterapiju (fludarabin 25mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², dani 1-3) svake 4 nedelje tokom 6 ciklusa, ili lek MabThera u kombinaciji sa FC (R-FC). MabThera je primenjivana u dozi od 375 mg/m² tokom prvog ciklusa, jedan dan pre hemioterapije, i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sledećeg terapijskog ciklusa. Pacijenti su isključeni iz studije relaps/refraktarne HLL ako su ranije lečeni monoklonskim antitelima ili ako su bili refraktarni (definisano kao nemogućnost postizanja parcijalne remisije tokom najmanje 6 meseci) na fludarabin ili bilo koji analog nukleozida. Ukupno 810 pacijenata (403 R-FC, 407 FC) za studiju prve linije terapije (Tabela 8a i Tabela 8b) i 552 pacijenta (276 R-FC, 276 FC) za studiju relaps/refraktarne HLL (Tabela 9) analizirano je pri proceni efikasnosti terapije.

U studiji prve linije terapije, nakon srednjeg vremena praćenja od 48,1 meseci, medijana preživljavanja bez progresije bolesti bila je 55 meseci u R-FC grupi i 33 meseca u FC grupi (p < 0.0001, log rank test). Analiza ukupnog preživljavanja pokazala je značajnu korist od R-FC terapije u odnosu na sam FC hemioterapijski režim (p = 0,0319, log rank test) (Tabela 8a). Korist u smislu PFS konzistentno je primećena u većini subpopulacija pacijenata koje su analizirane na osnovu rizika bolesti na uključanju u studiju (npr. Binet-ovi stadijumi A-C) (Tabela 8b).

Tabela 8a. Prva linija terapije hronične limfocitne leukemije – pregled rezultata efikasnosti primene leka MabThera u kombinaciji sa FC u odnosu na samo FC (medijana vremena praćenja 48,1 meseci)

Parametar efikasnosti	Kaplan-Meier procena medijane vremena do pojave događaja (meseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p value	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Ukupno preživljavanje	NR	NR	0,0319	27%
Preživljavanje bez događaja	31,3	51,8	<0,0001	44%
Stopa odgovora na terapiju (CR, nPR, ili PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
CR stopa	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	<0,00401	44%
Preživljavanje bez bolesti (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Vreme do nove terapije	47,2	69,7	<0,0001	42%

Stopa odgovora na terapiju i stopa CR analizirane primenom Chi-kvadrat testa. NR: nije postignut; n.a. nije primenljivo

*: odnosi se samo na pacijente koji su postigli CR, nPR, PR;

** : primenljivo samo na pacijente koji su postigli CR;

**Tabela 8b. Prva linija terapije hronične limfocitne leukemije
Odnosi rizika za preživljavanje bez progresije bolesti prema Binet-ovim stadijumima (ITT) – medijana vremena praćenja 48,1 meseci**

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)	Broj pacijenata		Odnos rizika (95% CI)	p-vrednost (Wald test, bez prilagodavanja)
	FC	R-FC		
Binet stadijum A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadijum B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stadijum C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Interval pouzdanosti

U studiji sa relapsnom/refraktarnom HLL, medijana preživljavanja bez progresije bolesti (primarni cilj) bila je 30,6 meseci u R-FC grupi i 20,6 meseci u FC grupi ($p=0,0002$, log-rank test). Benefit u smislu PFS zabeležen je kod skoro svih podgrupa pacijenata analiziranih prema početnom riziku bolesti. Malo, ali ne značajno poboljšanje u ukupnom preživljavanju, prijavljeno je u grupi na R-FC u poređenju sa grupom na FC.

Tabela 9. Lečenje relapsne/refraktarne hronične limfocitne leukemije – pregled rezultata efikasnosti terapije lekom MabThera plus FC u poređenju sa samo FC (medijana vremena praćenja 25,3 meseca)

Parametar efikasnosti	Kaplan-Meieru procena medijane vremena do pojave događaja (meseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p vrednost	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Ukupno preživljavanje	51,9	NR	0,2874	17%
Preživljavanje bez događaja	19,3	28,7	0,0002	36%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Stopa CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Trajanje odgovora *	27,6	39,6	0,0252	31%
Preživljavanje bez bolesti (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Vreme do novog lečenja HLL	34,2	NR	0,0024	35%

Stopa odgovora i stopa CR analizirane korišćenjem Chi-kvadrat testa.

*: jedino primenjivo na pacijente koji postižu CR, nPR, PR; NR: nije postignut n.a. nije relevantno

** : jedino primenjivo na pacijente koji postižu CR;

Rezultati iz drugih studija primene leka MabThera u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim režimima (uključujući CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin i kladribin) za lečenje pacijenata sa prethodno nelečenom i/ili relapsnom/refraktarnom HLL takođe su pokazali visoku stopu ukupnog odgovora sa benefitom u smislu stope PFS, mada sa umereno višom toksičnošću (posebno mielotoksičnošću). Ove studije idu u prilog primeni leka MabThera u kombinaciji sa bilo kojom hemioterapijom. Podaci na oko 180 pacijenata prethodno lečenih lekom MabThera pokazali su klinički benefit (uključujući i CR) i idu u prilog ponovnom lečenju lekom MabThera.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija sa lekom MabThera u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa folikularnim limfomom i hroničnom limfocitnom leukemijom. Videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod dece.

Kliničko iskustvo kod reumatoidnog artritisa

Efikasnost i bezbednost leka MabThera za ublažavanje simptoma i znakova reumatoidnog artritisa kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na TNF inhibitore pokazani su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji (Studija 1).

Studija 1 je obuhvatila 517 pacijenata koji su imali ili neadekvatni odgovor ili nisu podnosili jednu ili više terapija inhibitorima TNF. Uslove za uključivanje u studiju su ispunjavali pacijenti koji su imali aktivan reumatoidni artritis, dijagnostikovani prema kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR). Lek MabThera je primenjivan u vidu dve i.v. infuzije, primenjene u intervalu od 15 dana. Pacijenti su primali 2 x 1000 mg intravenske infuzije leka MabThera ili placebo u kombinaciji sa metotreksatom. Svi pacijenti su istovremeno primenjivali prednizon, oralno, u dozi od 60 mg od 2. do 7. dana, i u dozi od 30 mg od 8. do 14. dana nakon prve infuzije. Primarni parametar praćenja je bio utvrđivanje odnosa pacijenata kod kojih je postignut ACR20 odgovor u 24. nedelji. Pacijenti su praćeni i posle 24. nedelje zbog dugoročnih parametara praćenja, uključujući i radiološku procenu nakon 56 nedelja i nakon 104 nedelje. Tokom ovog perioda, 81% pacijenata iz grupe koja je prvobitno primala placebo je, prema protokolu za otvoreni nastavak studije, od 24. do 56. nedelje primala lek MabThera.

U studijama sa lekom MabThera kod pacijenata sa ranim artritismom (pacijenti koji nisu lečeni metotreksatom i pacijenti sa neadekvatnim odgovorom na metotreksat, koji još nisu primili TNF-alfa inhibitore) su postigle primarne parametre praćenja. Lek MabThera nije indikovani za lečenje ovih pacijenata, zbog nedovoljno bezbednosnih podataka o dugotrajnoj primeni leka MabThera, naročito onih koji se tiču rizika od pojave maligniteta i PML.

Ishod u pogledu aktivnosti bolesti

Lek MabThera u kombinaciji sa metotreksatom je značajno povećao procenat pacijenata koji su postigli najmanje 20% poboljšanje skora ACR u poređenju sa onima koji su primali samo metotreksat (Tabela 10). U svim razvojnim studijama ova terapijska korist bila je slična kod pacijenata nezavisno od godina starosti, pola, površine tela, rase, broja prethodnih terapija ili stanja bolesti.

Klinički i statistički značajno poboljšanje zabeleženo je i po svim pojedinačnim komponentama odgovora ACR (broj bolnih i otečenih zglobova, ukupna procena stanja od strane lekara i samog pacijenta), skorovi indeksa onesposobljenosti (HAQ), procena bola i vrednosti C-reaktivnog proteina (mg/dL).

Tabela 10. Klinički odgovor u trenutku primarnog parametra praćenja studije-1 (ITT populacija)

	Ishod†	Placebo + MTX	MabThera + MTX (2x1000mg)
Studija 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR odgovor (dobar/umeren)	44 (22%)	193 (65%)***
	Srednja promena DAS skora	- 0,34	- 1,83***

† Ishod nakon 24 nedelje

Statistički značajna razlika u odnosu na placebo + MTX u trenutku primarnog parametra praćenja : *** p<0,0001

Pacijenti koji su lečeni lekom MabThera u kombinaciji sa metotreksatom imali su značajno veće smanjenje skora aktivnosti bolesti (DAS28, eng. *Disease Activity Score*) od pacijenata koji su lečeni samo metotreksatom (Tabela 10). Slično tome, dobar do umeren odgovor EULAR (eng. *European League Against Rheumatism*) postiglo je značajno više pacijenata lečenih lekom MabThera nego onih koji su primali samo metotreksat (Tabela 10).

Radiološki odgovor

Strukturno oštećenje zglobova je procenjivano radiološki i izražavano kao promena u modifikovanom ukupnom *Sharp*-ovom skoru (mTSS) i njegovim komponentama, skoru erozija i skoru suženja zglobnih prostora.

U Studiji 1, u koju su bili uključeni pacijenti sa neadekvatnim odgovorom ili netolerancijom na terapiju sa jednim ili više inhibitora TNF, nakon 56 nedelja kod pacijenata koji su primali lek MabThera u kombinaciji sa metotreksatom, bolest je, prema radiološkim znakovima, progredila znatno manje u poređenju sa pacijentima koji su primali samo metotreksat. Od onih pacijenata koji su primali samo metotreksat, 81% je primilo lek MabThera bilo u periodu od 16. do 24. nedelje, ili u produžetku studije, pre 56. nedelje. Veći deo pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju lek MabThera/metotreksat takođe nisu imali ni erozivne progresije tokom 56 nedelja (Tabela 11).

Tabela 11. Radiološki ishodi nakon jedne godine (mITT populacija)

	Placebo + metotreksat	MabThera + metotreksat 2 x 1000mg
Studija 1	(n=184)	(n=273)
Srednja promena u odnosu na stanje pre početka terapije		
Modifikovan ukupni Sharp skor	2,30	1,01*
Erozioni skor	1,32	0,60*
Skor suženja prostora zgloba	0,98	0,41**
Udeo pacijenata bez radiografske progresije	46%	53%, BZ
Udeo pacijenata bez erozivne promene	52%	60%*, BZ

150 pacijenata koji su na početku randomizovani u grupu koja je primala placebo+metotreksat u Studiji 1, primilo je bar jedan ciklus rituksimab+ metotreksat do kraja jedne godine studije.

* p<0,05, **p<0,01. Skraćenice: BZ, bez značaja

Usporavanje napredovanja oštećenja zglobova je zabeleženo i tokom dugotrajnog praćenja. Radiološka analiza nakon 2 godine u studiji 1 pokazala je značajno smanjenje progresije strukturnog oštećenja zglobova kod pacijenata koji su primali lek MabThera u kombinaciji sa metotreksatom u poređenju sa pacijentima koji su primali samo metotreksat, kao i značajno veći udeo pacijenata kod kojih oštećenje zglobova uopšte nije napredovalo tokom perioda od te dve godine.

Ishod u pogledu fizičke funkcije i kvaliteta života

Značajno smanjenje skorova indeksa onesposobljenosti (HAQ-DI), i zamora (FACIT-Fatigue) zabeleženi su kod pacijenata koji su lečeni lekom MabThera u poređenju sa onima koji su primali samo metotreksat. Udeo pacijenata lečenih lekom MabThera koji su pokazali minimalnu klinički značajnu razliku (MCID) kod HAQ-DI skora (koja je definisana kao individualno smanjanje ukupnog skora za >0,22) je bio viši nego kod pacijenata koji su primali samo metotreksat (Tabela 12).

Takođe je pokazano značajno poboljšanje kvaliteta života vezanog za zdravlje, sa značajnim poboljšanjem kako fizičkog (PHS), tako i mentalnog zdravstvenog skora (MHS) u upitniku SF-36. Dalje, značajno je veći udeo pacijenata koji su postigli MCID za ove skorove (Tabela 12).

Tabela 12. Ishod u pogledu fizičke funkcije i kvaliteta života u 24. nedelji u Studiji 1

Ishod†	Placebo+metotreksat	MabThera +metotreksat (2x1000mg)
	n=201	n=298
Srednja promena HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Srednja promena	-0,5%	-9,1%***
	n=197	n=294
Srednja promena u SF-36 PHS	0,9	5,8***
%SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Srednja promena u SF-36 MHS	1,3	4,7**
%SF-36 MHS MCID	20%	38%*

†Ishod u 24. nedelji

Značajna razlika u odnosu na placebo u primarnoj vremenskoj tački: * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001
MCID HAQ-DI>0,22; MCID SF-36 PHS>5,42; MCID SF-36 MHS >6,33

Efikasnost kod seropozitivnih pacijenata na autoantitela (RF i/ili anti-CCP)

Pacijenti seropozitivni na reumatoidni faktor (RF) i/ili antitela na anticiklični citrulisani peptid (anti-CCP) koji su lečeni kombinacijom leka MabThera i metotreksata su pokazali bolji odgovor u poređenju sa pacijentima negativnim na oba antitela.

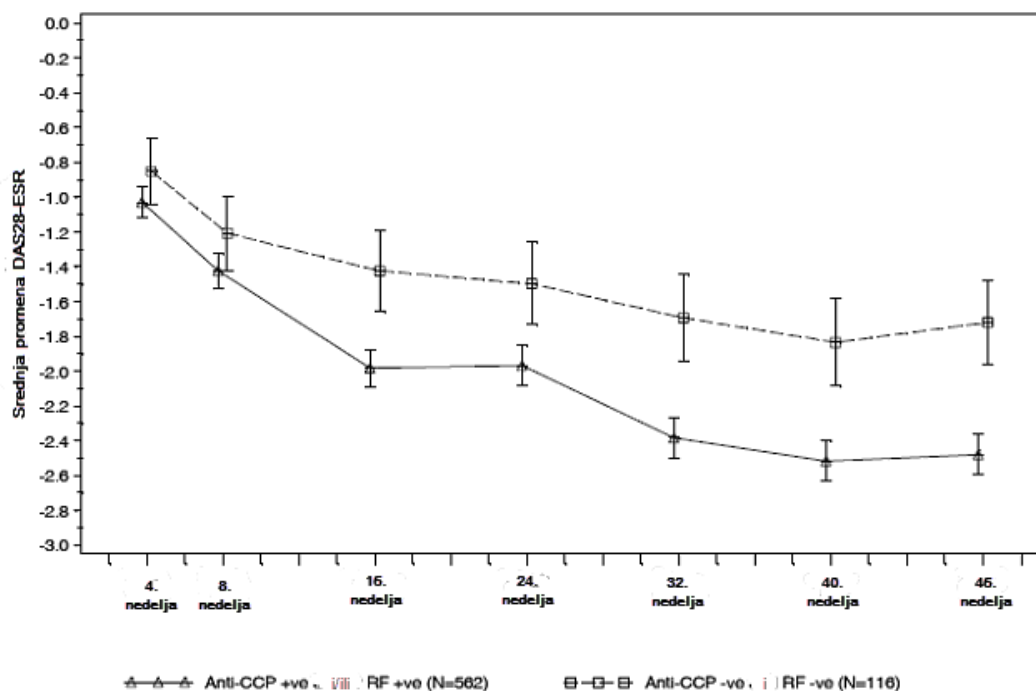
Efikasnost lečenja lekom MabThera je bila analizirana u odnosu na status autoantitela pre započinjanja tretmana. U 24. nedelji, pacijenti koji su pre započinjanja terapije bili pozitivni na RF i/ili anti-CCP imali su značajno veću verovatnoću postizanja ACR20 i ACR50 odgovora u poređenju sa seronegativnim pacijentima (p=0,0312 i p=0,0096) (Tabela 13). Ovi nalazi su ponovljeni u 48. nedelji, gde je seropozitivnost na autoantitela takođe značajno povećavala šansu za postizanje ACR70 odgovora. U 48 nedelji seropozitivni pacijenti su imali 2-3 puta veću šansu za postizanje ACR odgovora u odnosu na seronegativne pacijente. Seropozitivni pacijenti su imali i značajno veće smanjenje DAS28-ESR skora u poređenju sa seronegativnim pacijentima (Slika 1).

Tabela 13. Pregled efikasnosti u odnosu na status autoantitela pre započinjanja terapije

	24. nedelja		48. nedelja	
	Seropozitivni (n=514)	Seronegativni (n=106)	Seropozitivni (n=506)	Seronegativni (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR odgovor (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Srednja promena DAS28-ESR skora	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Stepeni statističke značajnosti su definisani kao: *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001

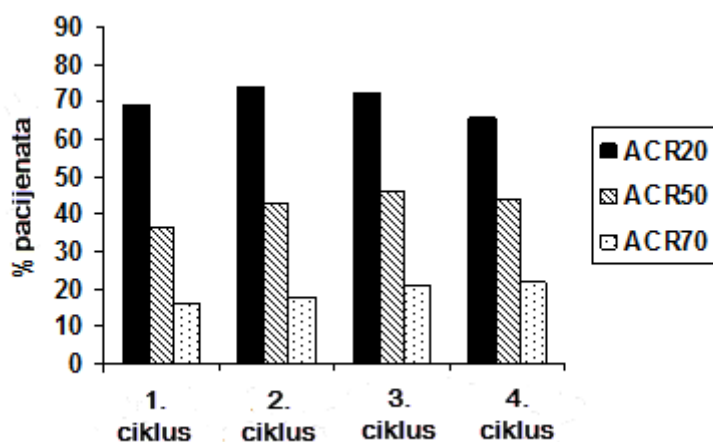
Slika 1. Promena DAS28-ESR skora u odnosu na početne vrednosti, prema početnom statusu autoantitela



Dugotrajna efikasnost višestrukih ciklusa lečenja

Lečenje lekom MabThera u kombinaciji sa metotreksatom, primenom više ponovljenih ciklusa imalo je za rezultat održivo poboljšanje u kliničkim znacima i simptomima reumatoidnog artritisa, prema ACR, DAS28-ESR i EULAR odgovorima koje je bilo evidentno u svim populacijama pacijenata koje su obuhvaćene ispitivanjem (Slika 2.). Takođe je zapaženo i održivo poboljšanje fizičke funkcije pokazano HAQ-DI skorom i udelom pacijenata koji su postigli MCID za HAQ-DI.

Slika 2: ACR odgovori tokom 4 ciklusa lečenja mereni 24 nedelje nakon svakog ciklusa (intraindividualno, pri poseti) kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na TNF inhibitore (n=146)



Klinički laboratorijski nalazi

U kliničkim ispitivanjima je nakon terapije lekom MabThera ukupno 392/3095 (12,7%) pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa bilo pozitivno na HACA-u. Pojava HACA nije bila povezana sa kliničkim pogoršanjem ili povećanim rizikom od reakcija na naredne infuzije kod većine pacijenata. Prisustvo HACA može da bude povezano sa pogoršanjem reakcija na infuziju ili alergijskih reakcija posle druge infuzije u narednim terapijskim ciklusima.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija leka MabThera u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa autoimunskim artritismom. Videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod dece.

Kliničko iskustvo kod granulomatoze sa poliangiitismom (*Wegener-ova granulomatoza*) i mikroskopskog poliangiitisa

Ukupno 197 pacijenata starosti 15 ili više godina sa teškom, aktivnom granulomatozom sa poliangiitismom (75%) i mikroskopskim poliangiitismom (24%), bilo je uključeno u aktivno kontrolisanu, randomizovanu, dvostruko slepu, multicentričnu studiju neinferiornosti.

Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju ili oralni ciklofosfamid svakoga dana (2 mg/kg/dan) tokom 3-6 meseci, ili lek MabThera (375 mg/m²) jednom nedeljno tokom 4 nedelje. Svi pacijenti u grupi sa ciklofosfamidom primali su azatioprin kao terapiju održavanja tokom praćenja. Pacijenti u obe grupe primali su 1000 mg metilprednizolona intravenski (IV) (ili drugi glukokortikoid u ekvivalentnoj dozi) dnevno, tokom 1 do 3 dana, nakon čega su primali oralni prednizon (1 mg/kg/dan, ne više od 80 mg/dan). Postupno smanjivanje doze prednizona se moralo završiti do isteka 6 meseci od prve primene ispitivanog leka..

Primarni parametar praćenja bio je postizanje kompletne remisije nakon 6 meseci, koja je definisana Birmingham skorom aktivnosti vaskulitisa za *Wegener-ovu* granulomatozu (BVAS/WG) koji iznosi 0 i da pacijent nije na terapiji glukokortikoidima. Prethodno je definisana granica neinferiornosti od 20%. Studija je pokazala neinferiornost leka MabThera u odnosu na ciklofosfamid za postizanje kompletne remisije nakon 6 meseci (tabela 14).

Efikasnost je pokazana i kod pacijenata sa novodijagnostikovanom bolešću i kod pacijenata sa relapsom bolesti (tabela 15).

Tabela 14. Procenat pacijenata koji su postigli kompletnu remisiju nakon 6 meseci (Intent to treat populacija*)

	MabThera (n = 99)	Ciklofosfamid (n = 98)	Razlika u terapiji (MabThera- Ciklofosfamid)
Stopa	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b CI (-3,2%; 24,3%) ^a
– CI = interval poverenja – * Pretpostavka najgoreg slučaja ^a neinferiornost je pokazana jer je donja granica (-3,2%) bila viša od prethodno definisane granice neinferiornosti (-20%).			

^b Interval pouzdanosti od 95,1% reflektuje dodatni alfa od 0,001 koji uzima u obzir interim analizu efikasnosti.

Tabela 15. Potpuna remisija nakon 6 meseci prema statusu bolesti

	MabThera	Ciklofosfamid	Razlika (CI 95%)
Svi pacijenti	n=99	n=98	
Novo dijagnostikovani	n=48	n=48	
Relaps	n=51	n=50	
Kompletna remisija			
Svi pacijenti	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Novo dijagnostikovani	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6; 15,3)
Relaps	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Za pacijente za koje nedostaju podaci primenjuje se pretpostavka najgoreg slučaja

Potpuna remisija nakon 12 i 18 meseci

U grupi pacijenata lečenih lekom MabThera, 48% pacijenata je postiglo potpunu remisiju nakon 12 meseci, i 39% pacijenata je postiglo potpunu remisiju nakon 18 meseci. Kod pacijenata lečenih ciklofosfamidom (nakon čega su primali terapiju održavanja azatioprinom), 39% pacijenata je postiglo potpunu remisiju nakon 12 meseci i 33% pacijenata je postiglo potpunu remisiju nakon 18 meseci. Zabeleženo je 8 slučajeva relapsa u grupi pacijenata lečenih lekom MabThera u poređenju sa 4 relapsa u grupi pacijenata lečenih ciklofosfamidom.

Ponavljanje lečenja lekom MabThera

Na osnovu procene istraživača, 15 pacijenata je primilo drugi ciklus terapije lekom MabThera za lečenje relapsa bolesti, koja se javila između 6 i 18 meseci nakon primene prvog ciklusa leka MabThera. Ograničeni podaci iz studije isključuju mogućnost donošenja zaključka o efikasnosti ponovljenih ciklusa leka MabThera kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom.

Primena kontinuirane imunosupresivne terapije može biti odgovarajuća kod pacijenata sa rizikom od relapsa bolesti (npr. sa anamnezom ranijih relapsa i granulomatozom sa poliangiitisom ili pacijente kod kojih se tokom praćenja uz PR3-ANCA ustanovi i rekonstitucija B-limfocita). Kada se postigne remisija primenom leka MabThera, može se razmotriti primena kontinuirane imunosupresivne terapije radi sprečavanja relapsa. Efikasnost i bezbednost leka MabThera u terapiji održavanja nije ustanovljena.

Laboratorijski nalazi

Ukupno 23/99 (23%) pacijenata lečenih lekom MabThera u studiji su imali pozitivne nalaze HACA nakon 18 meseci. Nijedan od 99 pacijenata u grupi sa lekom MabThera nije bio HACA pozitivan na početku studije. Nije jasna klinička značajnost formiranja HACA kod pacijenata lečenih lekom MabThera.

5.2. Farmakokinetički podaci

Non-Hodgkinov limfom

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize kod 298 NHL pacijenata koji su dobili jednu ili više infuzija leka MabThera, kao pojedinačne terapije ili u kombinaciji sa CHOP terapijom (primenjena doza

rituksimaba od 100 do 500 mg/m²), procenjene vrednosti za tipičnu populaciju bile su: za nespecifični klirens (CL₁) 0,14 L/dan, specifični klirens (CL₂) kome su verovatno doprineli količina B ćelija ili veličine tumora 0,59 L/dan, i centralnog volumena distribucije (V₁) 2,7 L. Procenjena medijana terminalnog poluvremena eliminacije leka MabThera bila je 22 dana (opseg od 6,1 do 52 dana). Početni broj CD19-pozitivnih ćelija i veličina merljivih tumorskih lezija doprinose donekle varijabilnosti CL₂ leka MabThera, prema podacima dobijenim analizom rezultata kod 161 pacijenata koji su primali 375 mg/m² kao intravensku infuziju jednom u 4 nedelje. Pacijenti sa većim brojem CD19-pozitivnih ćelija ili većom tumorskom masom imali su viši CL₂. Ipak, velika interindividualna varijabilnost za CL₂ ostala je i nakon korekcija vezanih za broj CD19-pozitivnih ćelija i veličinu tumorske mase. V₁ varirao je u zavisnosti od površine tela (BSA) i primenjene CHOP terapije. Ova varijabilnost V₁ (27,1% i 19,0%) u zavisnosti od opsega BSA (1,53 do 2,32 m²) i primenjene CHOP terapije bila je relativno mala. Godine, uzrast i WHO status nisu imali nikakvog uticaja na farmakokinetiku leka MabThera. Ova analiza ukazuje da prilagođavanje doze leka MabThera primenjenog u kombinaciji sa bilo kojom drugom terapijom verovatno neće značajno smanjiti njegovu farmakokinetičku varijabilnost.

Nakon primene leka MabThera kao intravenske infuzije u dozi od 375 mg/m² u četiri nedeljne doze kod 203 pacijenta sa NHL koji ranije nisu primali lek MabThera, srednja C_{max} nakon četvrte infuzije iznosila je 486 mikrograma/mL (opseg 77,5 do 996.6 mikrograma/mL). Rituksimab se može detektovati u serumu pacijenata 3-6 meseci nakon završetka terapije.

Nakon primene leka MabThera kao intravenske infuzije u dozi od 375 mg/m² u osam nedeljnih doza kod 37 pacijenata sa NHL koji ranije nisu dobijali rituksimab, srednja C_{max} povećavala se nakon svake infuzije, od srednje vrednosti od 243 mikrograma/mL (opseg 16-582 mikrograma/ml) nakon prve infuzije, do 550 mikrograma/mL (opseg 171 - 1177 mikrograma/mL) nakon osme infuzije.

Farmakokinetički profil leka MabThera nakon primene 6 infuzija u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP hemioterapije bio je sličan kao i pri primeni samog leka MabThera.

Hronična limfocitna leukemija

MabThera je primenjivan kao IV infuzija u dozi od 375 mg/m² pri prvom ciklusu, koja je povećavana na 500 mg/m² svakog ciklusa, u 5 doza u kombinaciji sa fludarabinom i ciklofosfamidom kod pacijenata sa HLL. Srednja C_{max} (N=15) bila je 408 mikrograma/mL (opseg 97 – 764 mikrograma/mL) nakon pete infuzije od 400 mg/m² i srednje terminalno poluvreme eliminacije bilo je 32 dana (opseg 14 – 62 dana).

Reumatoidni artritis

Posle dve intravenske infuzije leka MabThera u dozi od 1000 mg, u razmaku od dve nedelje, srednje terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je 20,8 dana (raspon 8,58 do 35,9 dana), srednji sistemski klirens bio je 0,23 L/dan (raspon 0,091 do 0,67 L /dan), a srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže bio je 4,6 L (raspon 1,7 do 7,51 L). Analiza populacione farmakokinetike istih podataka dala je slične vrednosti za sistemski klirens i poluživot (0,26 L/dan, odnosno 20,4 dana). Populaciona farmakokinetička analiza otkrila je takođe da su BSA i pol najznačajnije kovarijable kojima se objašnjavaju i razlike u farmakokinetičkim parametrima između pojedinih pacijenata. Po podešavanju za BSA, muškarci su imali veći volumen distribucije i brži klirens od žena. Farmakokinetičke razlike po polu ne smatraju se klinički relevantnim, pa stoga nije potrebno podešavanje doze. Nema farmakokinetičkih podataka o pacijentima sa oštećenjem jetre i bubrega.

Farmakokinetika rituksimaba je bila procenjivana nakon intravenske primene dve doze, od 500 mg i 1000 mg, prvog i 15. dana, u četiri studije. U svim ovim studijama, farmakokinetika rituksimaba je bila proporcionalna primenjenoj dozi, u odnosu na ograničen raspon ispitivanih doza. Za rituksimab u serumu nakon prve infuzije srednje vrednosti C_{max} su imale raspon od 157 do 171 mikrograma/mL za dozu od 2 x 500mg, i raspon od 298 do 341 mikrograma/mL za dozu od 2 x 1000 mg. Nakon druge infuzije, srednje vrednosti C_{max} su imale raspon od 183 do 198 mikrograma/mL za dozu od 2 x 500 mg, i raspon od 355 do 404 mikrograma/mL za dozu od 2 x 1000 mg. Srednje terminalno poluvreme eliminacije je bilo u rasponu od

15 do 16 dana za dozu od 2 x 500 mg i 17 do 21 dan za dozu od 2 x 1000 mg. Srednje vrednosti C_{max} su bile 16% do 19% više nakon druge nego nakon prve infuzije, za obe primenjene doze.

Farmakokinetika rituksimaba procenjivana je nakon intravenske primene dve doze, od 500 mg i 1000 mg nakon ponovne terapije u drugom ciklusu. Srednja vrednost C_{max} rituksimaba u serumu nakon prve infuzije bila je u rasponu između 157 i 171 mikrograma/mL za dozu od 2 x 500 mg i u rasponu između 317 i 370 mikrograma/mL za dozu 2x1000 mg. Vrednosti C_{max} nakon druge infuzije bila je 207 mikrograma/mL za dozu 2x500mg i u rasponu između 377 mikrograma/mL i 386mikrog/mL za dozu od 2x1000mg. Srednje terminalno poluvreme eliminacije nakon druge infuzije, drugog kursa, iznosilo je 19 dana za dozu 2x500mg i u rasponu od 21 do 22 dana za dozu od 2x1000mg. Farmakokinetički parametri za rituksimab bili su uporedivi za oba ciklusa terapije.

Farmakokinetički (FK) parametri u populaciji koja nije zadovoljavajuće odgovorila na terapiju TNF-inhibitorom uz isti režim doziranja (2 x 1000 mg, i.v., u razmaku od 2 nedelje) bili su slični, uz srednju maksimalnu koncentraciju u serumu od 369 mikrograma/mL i srednje terminalno poluvreme eliminacije od 19,2 dana.

Granulomatoza sa poliangiitismom i mikroskopski poliangiitis

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka od 97 pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitismom i mikroskopskim poliangiitismom, koji su primili 375 mg/m² leka MabThera jednom nedeljno, 4 doze, procenjena medijana terminalnog prolivremena eliminacije je 23 dana (raspon od 6 do 49 dana). Srednji klirens i volumen distribucije iznosili su redom 0,313 L/dan (raspon od 0,116 do 0,726 L/dan) i 4,50 L (raspon od 2,25 do 7,39 L). Farmakokinetički parametri kod ovih pacijenata slični su parametrima zabeleženim kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Pokazano je da je rituksimab visoko specifičan za CD20 antigen na B ćelijama. Ispitivanja toksičnosti kod *Cynomolgus* majmuna pokazala su da nema drugog dejstva od očekivane farmakološke deplecije B ćelija u perifernoj krvi i limfoidnom tkivu.

Ispitivanja razvojne toksičnosti obavljena su na *Cynomolgus* majmunima u dozama do 100 mg/kg (primena od 20. do 50. dana gestacije) i nisu otkrila nikakve dokaze o toksičnosti na fetus izazvane rituksimabom. Međutim, zabeležena je dozno zavisna farmakološka deplecija B ćelija u limfoidnim organima fetusa, koja se održavala po rođenju, i bila praćena smanjenjem nivoa IgG kod novorođenih životinja. Broj B ćelija se vraćao na normalu kod ovih životinja u roku od 6 meseci po rođenju i nije ugrožavao reakciju na imunizaciju.

Nisu sprovedeni standardni testovi da bi se utvrdila mutagenost, jer takvi testovi nisu relevantni za ovaj molekul. Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da se utvrdi karcinogeni potencijal rituksimaba.

Nisu sprovedene specifične studije za utvrđivanje uticaja rituksimaba na fertilitet. Tokom opštih toksikoloških studija na makaki majmunima nisu uočeni štetni efekti na reproduktivne organe kako kod mužjaka tako ni kod ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-citrat, dihidrat;
polisorbat 80;
natrijum-hlorid;
natrijum-hidroksid;
hlorovodonična kiselina;
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. 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.

6.4. 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 6.3.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

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

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

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.07.1998.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar 2018.